Utjecaj Interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba

Daraboš, Nikica

Doctoral thesis / Disertacija

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:381898

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Središnja medicinska knjižnica

Daraboš, Nikica (2009) ***Utjecaj interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenog zgloba.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/666

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikica Daraboš

Utjecaj Interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba

DISERTACIJA

Zagreb, 2009.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikica Daraboš

Utjecaj Interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba

DISERTACIJA

Zagreb, 2009.

Mojoj supruzi Aneli, mojoj djeci, kćerki Dori i sinu Marku, s ljubavlju.

Disertacija je izrađena u Općoj bolnici Varaždin te u Klinici za traumatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a ispitivanje je provedeno u Institutu za imunologiju u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Miroslav Hašpl.

Moju iskrenu zahvalnost zavrjeđuju:

Prof. dr. sc. Miroslav Hašpl, moj mentor, koji je potaknuo moje zanimanje prema istraživanju i uveo me u osnove znanstvenog promišljanja, na savjetima i svesrdnoj pomoći;

Akademik Marko Pećina, na pomoći pri osmišljavanju i provedbi ovog istraživanja, te na pomoći tijekom izrade disertacije;

Doc. dr. sc. Esmat Elabjer, šef mojeg odjela u Klinici za traumatologiju, Zagreb, na poticaju i omogućivanju izradbe ove disertacije;

Prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, na savjetima i omogućivanju izradbe ove disertacije;

Dr. sc. Željka Hundrić – Hašpl, na pomoći u osmišljavanju ovog istraživanja;

Prof. dr. sc. Alemka Markotić, na potpori pri osmišljavanju i provedbi ovog istraživanja;

Dr. sc. Ante Muljačić, ravnatelj moje ustanove Klinike za traumatologiju, Zagreb, na poticaju i omogućivanju izradbe ove disertacije;

Prof. dr. sc. Peter Wehling, Dr.sc. Julio Rienecke i **Carsten Moser dr.med.** te drugi kolege iz Orthogen lab, Dusseldorf, Njemačka, na savjetima, pomoći i omogućivanju izradbe ove disertacije:

Marijan Cesarec dr. med., Denis Grgurović dr.med., Anđelko Koprek dr.med., Ivan Herman dr.med., kolege iz Opće bolnice Varaždin, na omogućavanju izrade ove disertacije;

Gđa. **Vera Sršan Živanović** vms , gđa. **Renata Jug**, med. lab. ing., gosp. **Damir Poljak** bacc. mt, gosp. **Tomislav Pongrac**, bacc.med.radiol., gosp. **Darko Kranjčec** mt, sve kolege i medicinsko osoblje kirurške - traumatološke, transfuziološke i radiološke djelatnosti Opće bolnice Varaždin na svoj pomoći pri provedbi ovog istraživanja;

Bolesnici, na sudjelovanju i suradnji u ovom istraživanju, bez njih se ova studija ne bi mogla provesti;

Moji roditelji, Slavica i Stjepan Daraboš, na neizmjernoj i bezrezervnoj potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD……...1

1.1. Anatomija prednje ukrižene sveze koljenskoga zgloba……1

1.2. Traumatsko puknuće prednje ukrižene sveze……...……5

1.3. Liječenje puknuća prednje ukrižene sveze……...8

1.4. Kirurške tehnike rekonstrukcije prednje ukrižene sveze ...……12

1.5. Poslijeoperacijska rehabilitacija ……25

1.6. Biokemijska teorija širenja tunela ……..30

1.7. Autologni kondicionirani Serum (ACS - Orthokin)……..36

2. HIPOTEZA I CILJ ISTRAŽIVANJA…….....39

3. BOLESNICI I METODE…….……..40

3.1. Dizajn studije i bolesnici……40

3.2. Uključujući i isključujući kriteriji ……..41

3.3. Protokol operacijskog liječenja……...42

3.4. Protokol poslijeoperacijskog liječenja ……...43

3.5. Statistička analiza……48

4. REZULTATI…….49

4.1. Demografska i osnovna obilježja bolesti ……...49

4.2. Mjerenje promjera koštanog tunela uz pomoć CT-a ……..52

4.3. Unutarzglobna koncentracija IL-1β ……..56

4.4. Učinkovitost liječenja na zdravstveno stanje bolesnika……..58

4.4.1. Upitnik WOMAC……58

4.4.2. Upitnik IKDC 2000 - Subjektivna procjena koljena……....60

4.4.3. Upitnik IKDC 2000 - Klinički pregled i kirurška dokumentacija……..61

4.5. Sigurnost liječenja s obzirom na zdravstveno stanje bolesnika - broj nepovoljnih događaja……..67

5. RASPRAVA……..68

6. ZAKLJUČAK……...77

7. SAŽETAK.....78

8. SUMMARY……..81

9. LITERATURA……82

10. ŽIVOTOPIS……97

11. PRIVITAK……104

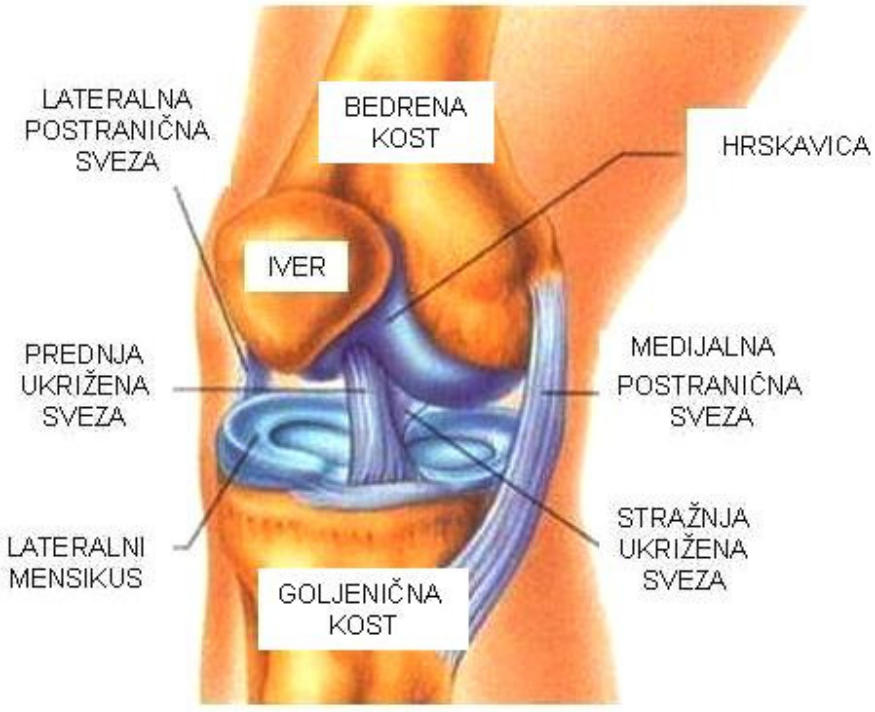
1. UVOD

1.1. Anatomija prednje ukrižene sveze koljenskoga zgloba

Zglob koljena (lat. articulatio genus) najveći je zglob ljudskoga tijela, jedan od njegovih osnovnih pokretača i po mehanici trohoginglimus. Pojam trohoginglimus označava da koljenski zglob tvori kombinacija obrtnog ili trohoidnog zgloba i kutnog ili valjkastog zgloba. Obrtni ili trohoidni zglob (lat. articulatio trochoidea) spoj je u kojemu su zglobna tijela postavljena u smjeru uzdužne osovine kostiju. Konveksno zglobno tijelo je valjak što se nastavlja na uzdužnu osovinu kosti. Konkavno zglobno tijelo je šuplji valjak koji obuhvaća konveksno zglobno tijelo. Cijelo konkavno zglobno tijelo obično ne oblikuje kost, nego je upotpunjeno vezivnim tkivom. Osovina zgloba prolazi uzdužno kroz konveksno tijelo u smjeru uzdužne osovine kosti i oko nje je moguće samo obrtanje ili rotacija. Kutni ili valjkasti zglob (lat.ginglimus) sačinjavaju konveksno zglobno tijelo, koje ima oblik valjka ili dijela konusa (stošca) i postavljeno je okomito na uzdužnoj osovini kosti, te konkavno zglobno tijelo, koje je nalik na polovicu šupljeg valjka pa obuhvaća valjak konveksnog zglobnog tijela ili je gotovo ravno. Os kutnoga zgloba prolazi središtem konveksnog zglobnog tijela okomito na uzdužnu osovinu kosti i oko nje je moguće pregibanje (lat. flexio) i ispružanje (lat. extensio). Kako konveksno zglobno tijelo ne bi iskočilo iz konkavnog, ono ima široku brazdu, tzv. brazdu vodilju, što je sukladno odgovarajućoj izbočini na konkavnom zglobnom tijelu. U koljenskom zglobu to je interkondilarna eminencija potkoljenične kosti te međučvorna udubina natkoljenične kosti. Pri fleksiji koljena nastaju rotacija i klizna kretanja, a u flektiranom koljenu moguća je i rotacija.(87,88) Uz koštana zglobna tijela femura, tibije i patele, koja su pokrivena hrskavicom, zglobnu kapsulu i pripadajuće burze, zglobne strukture čine menisci i ligamentarni aparat. Ukrižene i postranične sveze osnova su ligamentarnog

aparata. I dok dvije postranične sveze imaju funkciju vodilje pri kretnjama fleksije i ekstenzije koljena oko poprečne osi, ukrižene sveze koljena - prednja, ligamentum cruciatum anterior (LCA) i stražnja, ligamentum cruciatum posterior (LCP), pružaju koljenskom zglobu stabilnost prilikom istih kretnji te rotacijskih kretnji oko osi potkoljenice.

Prednja ukrižena sveza duga je u prosjeku 38 mm (raspon 25-41 mm) te široka 10 mm (raspon 7-12 mm). Sastavljena je od multiplih kolagenih fascikla, na mikroskopskoj razini sastavljenih od fibrila promjera 150-250 nanometra, okupljenih u vlakna promjera 1-20 mikrometra. Okružena je sinovijalnom membranom. (62,64) (Slika 1).



Slika 1. Anatomija koljenskog zgloba

Inervaciju prednje ukrižene sveze čine živčana vlakna tibijalnog živca, koji straga inervira zglobnu kapsulu, te Goldijeva tetivna tijela - mehanoreceptori, koji daju propriocepcijsku informaciju i pomažu injiciranje refleksnih pokreta koljena radi sprečavanja nastanka ozljede. Glavnu krvnu opskrbu omogućuje srednja genikularna arterija, a vrši se i preko sinovijalne membrane kojima su ukrižene sveze obavijene. Koštana hvatišta ne omogućuju znatan izvor krvne opskrbe ligamenta.

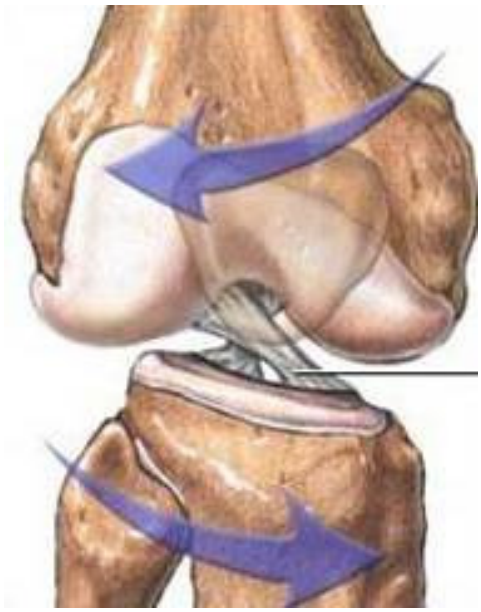
Femoralno hvatište LCA polazi s posterolateralnog dijela međučvorne udubine te lateralnog femoralnog kondila - čvora u međučvornoj udubini. Polazište je građeno od kolagenih vlakana i koštanog tkiva kroz prijelaznu zonu fibrozne hrskavice i mineralizirane fibrozne hrskavice. Tibijalno hvatište LCA tvori područje smješteno u udubini ispred i lateralno od medijalne interkondilarne eminencije, široko od 11 do 17 mm. Prednja vlakna usmjerena se prema naprijed do razine transverzalnog meniskealnog ligamenta, hvatajući se u prednjoj interkondilarnoj regiji tibije.

LCA se sastoji od dvaju različitih tračaka: užeg, anteromedijalnog i šireg, posterolateralnog. U ekstenziji su oba tračka parelelna i tada je posterolateralni tračak napet. U fleksiji je napet anteromedijalni tračak a femoralna insercija posterolateralnog tračka se pokreće prema naprijed i opušta, dok su oba tračka ukrižena.(62,64,109)

Biomehanika LCA temelji se na maksimalnoj snazi presatka 2160 +/- 157 N, te krutosti (krivulja sila-elastičnost) presatka 242 +/- 28 N/m. Pasivna ekstenzija koljena proizvodi sile uzduž LCA samo u posljednjih 10 stupnjeva ekstenzije koljena. Hiperekstenzija koljena razvija puno više sile na LCA nego na LCP. U koljenu s neozlijeđenim LCA u punoj ekstenziji postoji prednja tibijalna translacija - labavost (laksitet) od 2 do 5 mm, dok pri fleksiji od 30 stupnjeva ona iznosi od 5 do 8 mm, a s povećanjem fleksije ta se translacija smanjuje. Pri fleksiji koljena od 90 stupnjeva LCA daje oko 85 % otpora prednjoj translaciji tibije. U koljenu s ozlijeđenim LCA laksitet raste s kutem fleksije koljena. Funkcionalno, LCA je dominantan u pružanju otpora prednjoj tibijalnoj translaciji. Izometrički, LCA tijekom fleksijskih i ekstenzijskih kretnji koljenog zgloba ne ostaje konstantne dužine. Operacijskom rekonstrukcijom prednje ukrižene sveze ne treba inzistirati na izometričkoj poziciji presatka, a nauštrb postizanja njegova što sličnijeg naprezanja onom u zdravom LCA.(87,88,109)

1.2. **Puknuće prednje ukrižene sveze**

Puknuće (ruptura) prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba sve je češća ozljeda ne samo u sportaša nego i u ostalih ljudi koji svojim aktivnostima prekomjerno opterećuju koljeni zglob. Ozljeda LCA česta je pogotovo u sportaša koji se bave nogometom, košarkom ili skijanjem. Incidencija ozljede LCA iznosi jedan na 3000 sportaša.(109) Do ozljede dolazi mehanizmom doskoka ili naglog zaustavljanja uz vanjsku rotaciju potkoljenice.(64,88) (Slika 2.)



Slika 2. Mehanizam ozljede pri puknuću prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba

Tada, ovisno o tipu ozljede, jačini sile djelovanja na koljeni zglob, te individualnom tjelesnom statusu bolesnika, dolazi do djelomičnog ili potpunog prekida kontinuiteta prednje ukrižene sveze. Često je takva ozljeda udružena s ozljedama drugih mekih struktura koljenskog zgloba, ponajprije drugih ligamenata i meniska. Te ozljede mogu nastati prigodom prvobitne ozljede LCA ili pak naknadno, u sklopu novonastale ozljede koljenskog zgloba, najčešće zbog nedovoljnog stabiliteta koljena. U trenutku ozljede bolesnik osjeti da je nešto puklo u

koljenom zglobu i trenutačnu nestabilnost - kao da je koljeno „pobjeglo“. Simptomi su bol, otjecanje koljena u šesterosatnom vremenskom razdoblju, ograničenje pokretljivosti, te nestabilnost koljena, pogotovo na nagle pokrete. Nestabilnost koljena ne mora se očitovati u početnoj fazi zbog kontrakcije okolnih mišića, što ujedno može smetati kliničkom pregledu svježe ozljede. Rano liječenje obuhvaća mirovanje, hladne obloge i držanje noge na povišenom dok ne splasne oteklina i kontraktura zgloba. Fizikalnim procedurama potrebno je razjačati aktivne stabilizatore i razgibati koljeno.

Kronična nestabilnost koljenskog zgloba stanje je koljena nakon ozljede LCA, pri čemu se unatoč provedenom konzervativnom liječenju ozljede, jačanjem aktivnih stabilizatora, nije uspjela postići zadovoljavajuća stabilnost zgloba. Takvu nestabilnost je moguće potvrditi kliničkim pregledom bolesnikova koljena. Klinički pregled sastoji se od specifičnih dijagnostičkih testova.

Test prednje ladice (anterior drawer test) provodi se tako da ispitanik leži na leđima, s koljenom flektiranim pod kutom od 90°, a liječnik sjedne na prednji dio stopala kako bi fiksirao distalni dio potkoljenice. Potom liječnik objema rukama obuhvati ispitanikovu potkoljenicu neposredno ispod koljenskog zgloba i nastoji povući potkoljenicu prema naprijed, tj. nastoji izvući tibiju ispod femura kao ladicu. Ako se tibija uspije povući prema naprijed više nego na zdravoj strani, kaže se da je simptom prednje ladice pozitivan, što upućuje na distenziju, odnosno rupturu prednje ukrižene sveze. Pomak potkoljenice prema naprijed do 5 mm (+) spada u fiziološku labavost, pomak od 10 mm (++) najčešće znači parcijalnu rupturu, a pomak preko 10 mm (+++) predstavlja kompletnu rupturu LCA.

Test prednjeg pomaka tibije (Lachmanov test) sastoji se od ispitivanja simptoma prednje ladice uz fleksiju koljena od 20-30°.

Za ispitivanje rotatorne nestabilnosti koljena u horizontalnoj ravnini, ispituje se simptom prednje ladice u trima položajima, u neutralnoj, vanjskoj i unutrašnjoj rotaciji potkoljenice. Za

objektivno mjerenje nestabilnosti koljena u sagitalnoj ravnini postoje i specijalni mjerni instrumenti pomoću kojih se mjeri veličina pomaka u koljenskom zglobu (npr. KT 1000, KT 2000, Jakobov rolimetar).

U svakodnevnoj kliničkoj upotrebi nalaze se i dinamički testovi. Pivot shift test tibijalne anterolateralne subluksacije obavlja se pri unutarnjoj rotaciji potkoljenice u valgus stresu i progresivnoj fleksiji. U položaju fleksije od 0 do 30° traktus iliotibijalis subluksira tibiju anterolateralno. Prilikom fleksije od 30° iliotibijalna sveza mijenja ulogu ekstenzora u fleksor koljena te se tibija iz anterolateralne subluksacije naglo vraća u neutralan položaj, što se vidi i osjeti kao preskok. Obrnutim mehanizmom, iz fleksije ekstenziju, plato tibije se subluksira prema anterolateralno i to se naziva Jerk test. (87,88,109)

Ozljedu LCA možemo utvrditi magnetnom rezonancijom, što se posebno odnosi na akutne ozljede. Magnetna rezonancija je posebno korisna kako bi se utvrdile udružene ozljede meniska, hrskavice i ostalih anatomskih struktura koljena.(87)

1.3. Liječenje puknuća prednje ukrižene sveze

Još ima mnogo dvojbi glede liječenja puknuća prednje ukrižene sveze u odnosu na druge ligamente. Jedan od osnovnih uzroka je taj da nema jedinstvenog odgovora na pitanje kako liječiti ovu ozljedu. U osnovi se puknuće prednje ukrižene sveze može liječiti konzervativno ili kirurški. Konzervativno liječenje obuhvaća ciljano jačanje aktivnih stabilizatora, odnosno natkoljeničnih i potkoljeničnih mišića. Kirurško se liječenje sastoji od rekonstrukcije prednje ukrižene sveze autolognim ili homolognim presatkom. Danas se LCA iznimno rekonstruira umjetnim presatkom, koji se u osnovi nije pokazao dobrim rješenjem. Kirurškom ćemo liječenju pristupiti individualno u bolesnika mlade životne dobi, koji su tjelesno aktivniji, koji imaju veće tjelesne zahtjeve s obzirom na koljeno, koji nemaju većih degenerativnih promjena i koji su motivirani za ovaj kirurški zahvat i dugotrajnu poslijeoperacijsku rehabilitaciju. Uspjeh operacije ovisi o dobroj selekciji bolesnika, dobroj selekciji presatka, dobroj kirurškoj tehnici i o dobroj poslijeoperacijskoj rehabilitaciji.(64) Kirurško liječenje u smislu rekonstrukcije LCA prihvaćena je metoda za liječenje prednje nestabilnosti koljenskog zgloba.(64,72) Ako se već odlučujemo za operacijsku rekonstrukciju prednje ukrižene sveze, idealan bi presadak morao biti jednako jak ili jači od originalnog LCA, prikladan za sigurnu fiksaciju, da nema tegoba na mjestu njegova uzimanja, da omogućuje brzu rehabilitaciju i da se rekonstruiraju normalna biomehanika i kinematika koljenskoga zgloba.

Posljednjih je godina rekonstrukcija LCA doživjela znatan napredak zahvaljujući poboljšanju artroskopske kirurške tehnike i boljem razumijevanju anatomije i biomehanike LCA.

Artroskopska tehnika rekonstrukcije prednje ukrižene sveze ima niz prednosti u smislu boljih kozmetičkih rezultata, bolje vizualizacije i mogućnost precizne operacijske tehnike, uz smanjene izglede za nastanak artrofibroze.

Postoji mnogo različitih tehnika rekonstrukcije LCA pri čemu se rabe različita tkiva u smislu autolognih, homolognih i ksenolognih presadaka za zamjenu ozlijeđenog prirodnog ligamenta.

Danas je općeprihvaćena rekonstrukcija prednje ukrižene sveze artroskopskim putem s pomoću jedne mini-incizije, rjeđe s pomoću dviju mini-incizija („rear-entry"), a obje metode pokazuju podjednako dobre rezultate.

Također je danas općeprihvaćena rekonstrukcija prednje ukrižene sveze autolognim presatkom, i to srednjom trećinom patelarnog ligamenta s koštanim hvatištima ili tetivama ishiokruralne muskulature (hamstringsa), u pravilu učetverostručenim tetivama m. semitendinosusa i gracilisa.(64)

Rekonstrukcija presatkom patelarnog ligamenta (Bone-Patellar Tendon-Bone, BTB) presatkom pokazala se vrlo uspješnom metodom rekonstrukcije LCA-a. Navedena metoda povezana je s mogućnošću poslijeoperacijskog morbiditeta (patelofemoralna bol, gubitak pokreta, prijelom patele).

Mnogobrojni su istraživači krenuli u potragu za prikladnijim autolognim presatkom radi sprečavanja poslijeoperacijskih komplikacija. Pokazalo se da je metoda rekonstrukcije presatkom tetiva ishiokruralne muskulature – hamstringsa HS (tetivama m. gracilis i m. semitendinosus) uspješna, nakon što je riješena kirurška tehnika fiksacije ovog presatka u koštanom tunelu.

Mnogo se rjeđe rekonstrukcija LCA-a izvodi tetivom m. quadriceps, i to zbog toga što je ta tetiva razmjerno kratka, a poteškoću predstavlja fiksacija okrajka bez koštanog hvatišta. (64)

Mnogi kirurzi navode da uporaba presatka tetiva HS ima za posljedicu smanjenje boli i bržu rehabilitaciju u usporedbi s uporabom drugih presadaka. Pincewski i sur. (90) u svojoj prospektivnoj studiji pokazuju da nema razlike između rezultata liječenja rekonstrukcije LCA-a metodom HS ili BTB uz uporabu interferentnih vijaka, samo što je u skupini bolesnika

s presatkom BTB bila statistički jača bol na mjestu uzimanja presatka.(90) U svojemu radu iz 1984. godine Noyes (84) je pokazao da 14 mm širok presadak patelarnog ligamenta ima snagu 170% prema izvornom LCA-u, dok tetive hamstrings muskulature imaju mnogo manju snagu, ali bolju elastičnost.(84) Ta bolja elastičnost dugo je bila zanemarivana, pa se godinama najčešće rabio presadak patelarnog ligamenta, i to uglavnom radi sigurnije fiksacije u koštanom tunelu. Poslije se spoznalo da je rekonstrukcija LCA-a bolja presatkom koji ima sličniju krutost, odnosno da krivulja sila-elastičnost više nalikuje na LCA. Potom Hamner i sur. (47) pokazuju da udvostručenje tetiva semitendinozusa ili gracilisa ili pak njihova kombinacija može nadomjestiti snagu originalnog LCA-a. Osim toga, tetive hamstringsa imaju veći sadržaj kolagena nego presadak BTB. Dokazano je da maksimalna snaga srednje trećine patelarnog ligamenta debljine 10 mm iznosi 1080 N, a učetverostručene tetive hamstringsa cak 1160 N. U laboratorijskim uvjetima snaga učetverostručenih tetiva hamstringsa iznosi čak do 250% zdrave prednje ukrižene sveze. (12,47,97) Ostaje otvoreno pitanje koji je presadak bolji.(1,2,15,29,44,50,68,70,75,79,80,83,85,96,100, 107,120) Naime, oba zadovoljavaju kriterije čvrstoće *in vitro* i više nego dostatno. Ipak, primijećeno je da je prednja koljenska bol pri primjeni metode BTB češća, odnosno da se narušava ekstenzorni mehanizam koljena. S druge pak strane, uzimanjem dviju tetiva hamstrings muskulature slabe se fleksori koljena, ali su smetnje u smislu boli manje.(59) Pitanje je oporavka ekstenzornog, odnosno fleksornog aparata. Osim toga, ostaje neriješeno kako indicirati vrstu kirurške tehnike u rekreativnih, a kako u vrhunskih sportaša.

1.4. Kirurške tehnike rekonstrukcije prednje ukrižene sveze

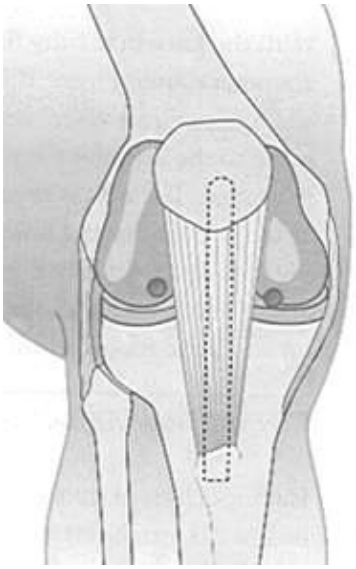
Kirurške tehnike pri primjeni obiju vrsta presadaka temelje se na sljedećim fazama: 1) uzimanje i pripremanje presatka, 2) priprema ležišta za presadak u međučvornoj udubini i tunela u tibijalnoj i femoralnoj kosti, 3) uvođenje i fiksacija presatka. Liječenje stabilizacije koljenskog zgloba završava uraštanjem presatka u stijenku koštanog tunela kondila femura i tibije tijekom sljedećih nekoliko mjeseci rehabilitacije.

Faze 1. i 2. vrlo su slične za obje vrste presadka i BTB i HS. Promjer pripremljenog presatka određen je promjerom upotrijebljenog svrdla i pripremljenog koštanog tunela nakon bušenja. Također, ovisno o kutu, naspram površine tibijalne kosti, pod kojim se izvodi bušenje (45-50°), dužina tibijalnog tunela varira od približno 35 do 50 milimetara. U 3. se fazi pripremljeni presadak uvodi u tunele te se fiksira na oba kraja raznim kirurškim tehnikama uporabom metalnog ili bioresorptivnog materijala.(64)

Faza 1. Uzimanje i priprema presatka

A) Presadak patelarnog ligamenta (BTB)

Ako se odlučimo rekonstruirati LCA presatkom patelarnog ligamenta (BTB) najčešće se primjenjuje uzdužni kožni rez dužine 6 do 8 cm, od apeksa patele do tuberozitas tibije. Budući da se tim rezom sigurno ošteti ramus infrapatelaris nervi sapheni, možemo koristiti dva poprečna kožna reza dužine 3 cm, jedan centimetar proksimalnije od apeksa patele, a drugi u visini tuberozitas tibije. Nakon što se presiječe fascija uzima se srednja trećina patelarnog ligamenta, u pravilu 10 mm debljine, s koštanim hvatištem patele dužine 25 mm i koštanim hvatištem s tuberozitas tibije dužine 30 mm. Zatim se koštani dijelovi presatka oblikuju tako da lagano prolaze kroz cilindar promjera 10 mm. Obje se strane fiksiraju šavovima kroz otvore u kosti.(64) (Slike 3.,4.)



Slika 3. Uzimanje presatka patelarnog ligamenta



Slika 4. Izgled presatka patelarnog ligamenta

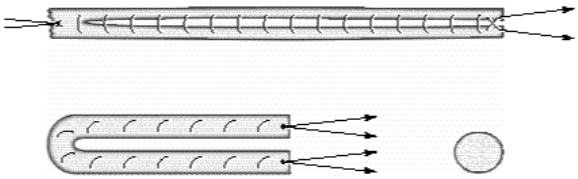
B) Presadak tetiva ishiokruralne muskulature (HS)

Kožni se rez učini na 3 cm ispod medijalnog platoa i 2 cm medijalno od tuberozitas tibije, dužine 3 cm. Uzdužno se presiječe fascija i izolira se hvatište pes anserinusa. Napipa se prostor izmedu tetive m. gracilisa i semitendinozusa i uzdužno proreže sartorijalna fascija. Pipa se okruglasta tetiva m. gracilisa proksimalno i distalnija fascija semitendinozusa, koja je mnogo plića i lako se previdi. Prva se preparira tetiva semitendinozusa, najprije prstom, a zatim škarama. Vrlo je važno presjeći sve okolne priraslice i osloboditi tetivu sve do mišićnog dijela. Posebno treba prije oslobađanja tetive paziti da se škarama ukloni fibrozna veza tetive semitendinozusa s medijalnom glavom gastroknemijusa. Nakon toga se plasira instrument za odvajanje tetive (stripping) i oslobađa se tetiva gracilisa. Uvodi se u položaju koljena u fleksiji od 90 st. i tetiva se oslobađa u dužini od optimalnih 30 cm. Nakon toga taj se postupak ponavlja tetivom semitendinozusa. S tetiva se tupo uklone ostaci mišićnoga tkiva. Tetive se učetverostruče preko debelog konca, a četiri se slobodna kraja fiksiraju na konac svaki posebno. Presadak se postavi na radnu stanicu pod vlačno naprezanje od 15 KP. Istezati se

mora najmanje 10 minuta. Određuje se debljina učetverostručenih tetiva, a poželjno je da debljina iznosi 8 ili više milimetara u promjeru. Proksimalni se dio opšije u dužini od 30 mm i time je presadak spreman za rekonstrukciju LCA-a. (64,86) (Slike 5.,6.)



Slika 5. Uzimanje presatka tetiva ishiokruralne muskulature

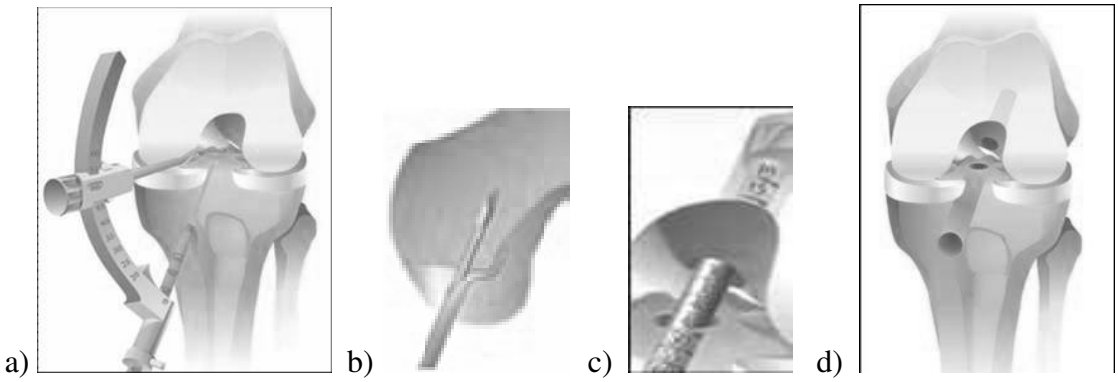


Slika 6. Izgled presatka tetiva ishiokruralne muskulature

Faza 2. Priprema ležišta za presadak u međučvornoj udubini i koštanih tunela u tibijalnoj i femoralnoj kosti

Priprema ležišta za presadak u međučvornoj udubini i koštanih tunela u tibijalnoj i femoralnoj kosti ista je za obje vrste presadaka. Nakon uvođenja artroskopa treba evaluirati sve eventualne pridružene bolesti i ozljede koljenskoga zgloba. Posebno treba obratiti pažnju na eventualne hondralne lezije i ozljede meniska. Prigodom akutnog puknuća prednje ukrižene sveze u 42 do 65% bolesnika nalazi se puknuće meniska, a u kroničnih i 60 do 98%.(18,99) Ako je riječ o nestabilnom puknuću meniska, potrebno je zašiti ga, što povoljno djeluje na stabilnost koljena. Pri rekonstrukciji prednje ukrižene sveze cijeljenje je uspješnije nego kada se šav meniska učini kao izolirani kirurški zahvat. Ako se mora učiniti meniscektomija, ona

mora biti što poštednija, osobito čuvajući stražnji rog lateralnog meniska. Nakon toga se uklanja ostatak prednje ukrižene sveze, osobito pazeći da se ne ukloni sinovijalna membrana koja obavija stražnju ukriženu svezu. Potrebno je očistiti lateralnu stijenku međučvorne jame i njezin krov, te prikazati zakoljensku jamu (registrar bridge). Nije potrebno abraderom širiti međučvornu udubinu, osim ako nije izrazito uska. Ako je presadak uredno plasiran u svoja anatomska hvatišta, nije primijećena klinička razlika u odnosu na učinjenu notchplastiku. Primarna uloga širenja međučvorne udubine zapravo je dobra vizualizacija. Posebna se vodilica plasira na anatomsko hvatište koje se nalazi u sredini između obiju eminencija i 7 milimetara ispred stražnje ukrižene sveze. To mjesto odgovara stražnjem dijelu početnog hvatišta prednje ukrižene sveze. Pomoćna je metoda praćenje unutarnjeg ruba lateralnog meniska do centralnog dijela između eminencija. Kirschnerova žica (borer) od 2,5 mm uvodi se 1,5 do 2 cm medijalno od toga mjesta pod kutom od 30 do 40° na sagitalnu osovinu koljena i vodilica se namjesti na 45 do 55°, ovisno o željenoj dužini tunela. Kanulirani borer, prije toga određenog promjera, uvodi se preko žice i probuši se tunel kroz medijalni kondil tibije do anatomskoga hvatišta u međučvornoj udubini. Femoralni tunel plasira se u stražnji i lateralni kut međučvorne jame. Budući da treba biti što više straga, prema zakoljenskoj jami, na stražnjoj stjenci ostaje rub od 1 do 2 mm. Prije se vodilica za Kirschnerovu žicu namještala na 11 (desno) ili na 1 (lijevo) sat. U posljednje vrijeme se anatomsko hvatište pomiče više lateralno, na 10-10,30 sati, odnosno 1,30 do 2 sata, jer se tako bolje stabilizira rotacijska nestabilnost koljena. Preko žice koja prolazi kroz medijalni kondil femura u položaju fleksije koljena od 90° uvodi se kanulirani borer i oblikuje tunel u lateralnom kondilu femura dubine 30 mm. (64) (Slike 7. a,b,c,d)



Slike 7. a-d Priprema koštanih tunela u tibiji i femuru

Faza 3. Uvođenje i fiksacija presatka

A) Rekonstrukcija LCA patelarnim ligamentom (BTB)

Postoji čitav niz načina fiksacije koštanih hvatišta BTB presatka u tunelu femura i tibije. Godinama je najčešća metoda bila fiksacija metalnim interferentnim vijcima širine 7 do 9 mm i dužine 20 do 25 mm. Nakon što se Kirschnerova žica s ušicom provukla kroz tunel na tibiji u tunel na femuru i kroz prednji kortikalis femura van, koštano-ligamentarni presadak uvlačio se preko konca u unaprijed pripremljene tunele u kondil femura i tibije. Posebnim anteromedijalnim pristupom uvodila se tanka žica debljine 1,5 mm u tunel femura između njegove stijenke i koštanog dijela presatka. Interferentni se vijak preko žice uvodi u ovaj prostor i čvrsto fiksira koštani dio presatka u tunelu. Isti se postupak ponovlja i u tibijalnom tunelu. Navedena je metoda dobra, ali je tehnički zahtjevna i nosi sa sobom niz zamki. Zbog toga smo u posljednje vrijeme pristaše fiksacije femoralnog dijela presatka metodom Rigid fix. Nakon što se učini tunel u posterolateralnom kutu međučvorne udubine dubine 30 mm, s pomoću specijalne vodilice kroz lateralni se kondil femura uvedu dva troakara u smjeru samoga tunela. Pošto se presadak uvede u femoralni tunel, borerom se prođe kroz navedene

troakare u koštani dio presatka i obje strane tunela. Borer se izvadi, a kroz trokare se u otvore umetnu dva resorptivna klina širine 2,7 mm. U kondilu tibije presadak se fiksira klasičnim titanskim interferentnim vijkom. Može se fiksirati i resorptivnim vijkom koji se s vremenom pregradi i ne zaostaje osteosintetski materijal. Prednost je navedene metode u tome što se u zglob ne uvodi metal, fiksacija je brža, lom stražnjeg dijela tunela nije kontraindikacija i izbjegavaju se mnoge tehničke poteškoće aplikacije interferentnog vijka u femoralni kondil.(7) (Slika 8.)

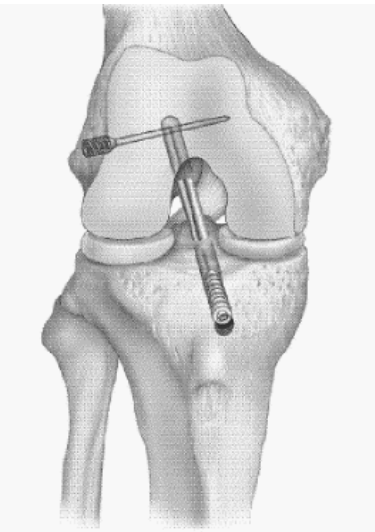


Slika 8. Rekonstrukcija prednje ukrižene sveze presatkom
patelarnog ligamenta - tehnika fiksacije Rigid Fix

B) Rekonstrukcija LCA tetivama ishiokruralne muskulature (HS)

Međučvorna jama se očisti kako je prije navedeno, učini se tunel u medijalnom kondilu tibije i u lateralnom kondilu femura prema prije izmjerenom promjeru. U slučaju fiksacije Rigid-fix (Mytek, US) posebnim se instrumentarijem uvedu troakari zajedno sa žicama kojima se učine dva poprečna tunela u femoralnom tunelu. Nakon toga se presadak uvodi od distalno prema proksimalno preko žice s uškom u koju se uvodi konac. Nakon što se dovede do dna tunela, u femuru se kroz troakare uvode resorptivni klinovi širine 3,3 mm koji čvrsto fiksiraju ligamentarni presadak proksimalno. U tunelu tibije fiksira se presadak između četiriju

slobodnih krajeva resorptivnim interferentnim vijkom koji mora biti 1 mm širi od izmjerenog promjera tunela. Prednost je ove metode vrlo pouzdana fiksacija, metoda je jednostavna i njome se fiksira tetivu blizu subhondralne kosti uvijek na istome mjestu, što smanjuje mogućnost širenja tunela i omogućuje uraštanje tetive na svih 360 stupnjeva. Slično ovoj tehnici fiksacije presatka provodi se i fiksacija presatka tehnikom Trans Fix (Arthrex, US). No, kod ove se tehnike, nakon uvođenja troakara s vodilicom u femoralni tunel, okomito na taj tunel uvede žica s udicom kojom se kroz vrh troakara provlači elastična žica. Žica se izvlačenjem troakara povlači za tim troakarom kroz tibijalni tunel te na površini čini omču oko koje se postave tetive. Povlačenjem elastične žice u prvobitnu poziciju tetivni se presadak premješta na mjesto fiksacije. Preko iste elastične žice izvodi se femoralna fiksacija presatka s jednim resorptivnim pinom na kojemu tada tetive doslovno „vise“. Tibijalna fiksacija presatka je standardna. (64) Antibiotsku profilaksu čini perioperacijska antibiotska terapija cefalosporinima, u trajanju do 3 dana. (Slika 9)



Slika 9. Rekonstrukcija prednje ukrižene sveze presatkom

ishiokruralne muskulature - tehnika fiksacije Trans Fix

Također, bitno je osvrnuti se i na izbor implantata i materijala koje rabimo za fiksaciju presadaka. Iako su se donedavno rabili implantati izrađeni od metala, zahvaljujući brzom razvoju biotehnologije, danas je moguće u koštano-zglobnoj kirurgiji primjenjivati i trodimenzionalne implantate proizvedene od biokompatibilnih i bioresorptivnih polimera i kompozitnih materijala. Rabimo ih kao privremenu potporu do ponovne izgradnje oštećenog tkiva i staničinih struktura. Najbitnije pitanje u vezi s razvojem implantata za koštano-zglobne operacije je izbor pogodnog biomaterijala. Na osnovi rezultata eksperimentalnih studija za takvu su uporabu dopušteni ovi materijali: metal, keramika, polimeri i kombinacije tih materijala - kompoziti. Metalni i keramički implantati upotrebljavaju se u mnogim kirurškim metodama, osobito u liječenju bolesti i ozljeda koštano-zglobnog sustava.(51) No, oni se odlikuju i trima limitirajućim čimbenicima. Nisu biološki razgradivi (osim biološki razgradive keramike), njihova proizvodnja je zahtjevna i potreban je novi kirurški zahvat za njihovo vađenje. Zbog toga su biokompatibilni i biorazgradivi polimeri pokazali izvrstan kompromis u stvaranju kvalitetne alternativne mogućnosti drugim implantatatima u koštano-zglobnoj kirurgiji. (16,73)

Odlike biomaterijala PLA (polylactic acid) i PGA (polyglycolic acid) čine ih prikladnim za uporabu u koštano-zglobnoj kirurgiji kad je potrebno *in situ* sporo otpuštanje bioaktivnih sastojaka. Studije biokompatibilnosti i toksičnosti sugeriraju da su bioresorptivni materijali prikladni za uporabu unatoč nekim negativnim svojstvima redukcije stanične proliferacije. Klinička primjena pokazala se vrlo uspješnom unatoč posljedičnoj kratkotrajnoj inflamaciji okolnoga tkiva, stoga je korisna u liječenju osteohondralnih ozljeda u smislu njihove osteosinteze te u fiksaciji i sanaciji ozljeda tetiva i ligamenata.(5)

Fiksaciju presatka u tibijalnom tunelu razlikujemo ovisno o načinu uvođenja i poziciji materijala kojim se služimo. Unutarzglobna fiksacija podrazumijeva uporabu retrovijaka koji se kroz zglobnu pukotinu retrogradno uvode u proksimalni dio tunela (Retroscrew, Arthrex,

US). Izvanzglobna fiksacija podrazumijeva uporabu vijaka koji se kroz prednju površinu tibijalne kosti uvode u distalni dio tunela (Interferent screw, Arthrex, US; Intrascrew, Mytek, US). Vijci se uvode u tunel posebno konstruiranim odvijačem.(64)

Također, ista podjela vrijedi i za fiksaciju presatka u femoralnom tunelu. Postoji mogućnost unutarzglobne fiksacije vijkom koji se uvodi u distalni dio tunela kroz sam zglobni prostor. Izvanzglobna fiksacija presatka može se ostvariti klinovima koji se, posebno konstruiranom vodilicom, pod kutem od 90° naspram pripremljenog tunela, kroz lateralnu površinu femoralne kosti uvode u njegov srednji dio. Tako uvedeni klinovi mogu služiti za fiksaciju presatka kao njegov oslonac (kod presatka HS i tehnike Trans-fix, Arthrex, US) ili pak direktnim prolaskom kroz materijal presatka (Rigid fix, US). Nadalje, izvanzglobnu femoralnu fiksaciju presatka postižemo i postupkom kada se nakon izvođenja konaca koji drže presadak pod tenzijom, na lateralnoj površini femoralne kosti konci fiksiraju posebno konstruiranim cilindrima ili vijcima (Smith & Nethew).(64)

Kada se sažmu podaci iz literature vezani uz rekonstrukciju LCA presatkom BTB i HS glede funkcionalnog rezultata liječenja, obje su metode podjednako učinkovite. (7,12,52,59,84,90,112,119,109) Navedeno se dokazuje uporabom funkcionalnih testova Lyscholm, Tegner i IKDC. Nešto je jača poslijeoperacijska bol prigodom primjene BTB. S obzirom na uzimanje presatka iz koljenskog ekstenzornog aparata kod BTB, poslijeoperacijski je primijećena veća slabost m. quadricepsa, a kod metode HS slabost ishiokruralne muskulature, no bez statističkog značaja i samo privremeno. Prigodom testiranja stabilnosti koljena objektivnom procjenom uz uporabu KT 1000, prema nekim autorima nema bitne razlike između ovih dviju metoda (64,70,112), dok drugi navode nešto veću stabilnost koljena pri primjeni metode BTB (1,2,64,117). Obilježja presatka HS, maksimalna snaga i krivulja sila-elastičnost, nisu samo jednakovrijedne, nego su čak i bolje u usporedbi s presatkom BTB.(59) Poslijeoperacijska prednja koljenska bol nešto je češća pri primjeni

metode BTB, osobito pri čučnju i klečanju, što posebno treba uzeti u obzir kod pojedinih zanimanja (parketar, keramičar) i u vrhunskom sportu.(64)

S obzirom na to da je prema nekim autorima pasivna stabilnost koljena pri primjeni metode BTB ipak veća (1,2,64,117), ostaje otvorenim pitanje treba li tu metodu redovito primjenjivati u vrhunskih sportaša, bez obzira na eventualnu prednju koljensku bol.

S druge pak strane, zbog manjih poslijeoperacijskih bolova, ali i manje poslijeoperacijske prednje koljenske boli, metoda HS možda se može preporučiti u osoba koje se bave rekreativnim sportom, odnosno u osoba koje nemaju veće tjelesne zahtjeve glede koljena.(1)

Prednja koljenska bol nakon primjene BTB navela je pojedine autore (22) da za presadak uzmu tetivu m. quadriceps, odnosno tetive m. rectus femoris i m. intermedius. Primijećeno je da je nakon takvih vrsta kirurških zahvata manja koljenska bol, a presadak je kvalitetan i dovoljno čvrst, ali ostaje problem njegove fiksacije budući da koštani dio postoji samo s jedne strane. Druga se strana može fiksirati na nekoliko načina, ili preko šavova i vijka ili, u posljednje vrijeme, i klinovima Rigidfix.(22)

Budući da se nastoji što više oponašati prirodan oblik i funkcija prednje ukrižene sveze, koja se u osnovi sastoji od anteromedijalnih i posterolateralnih niti koje se zatežu odvojeno u različitim stupnjevima fleksije, pokušava se rekonstrukcija LCA-a tetivom m. quadricepsa s pomoću dvaju tračaka (tehnika „two-bundle“). U femuru se koštani dio presatka fiksira na standardan način, a u medijalnom kondilu tibije naprave se dva tunela u koje se uvodi rascijepljeni dio tetive kvadricepsa i svaki se posebno šavovima fiksira za vijak. Na taj se način oponaša anteromedijalni i anterolateralni tračak.(93) Evaluacija ove metode još uvijek traje. U novije vrijeme, u želji za postizanjem bolje kontrole rotacijske stabilnosti koljena, rabi se tehnika „double bundle“. Ta se tehnika sastoji od oblikovanja dvaju tibijalnih tunela te transtibijalnim pristupom dvaju femoralnih tunela, pri čemu se kao presadak rabe pojedinačne udvostručene tetive ishiokruralne muskulature m. gracilis i m.semytendinosus. Femoralna

fiksacija u anteromedijalnom i posterolateralnom tunelu može se izvesti klinovima Rigid Fix, „endo button“ implantatima, resorptivnim interferentnim vijcima ili nekom drugom vrstom fiksacije. To vrijedi za tibijalnu fiksaciju u anteromedijalnom i posterolateralnom tunelu. Fiksacije u objema kostima obavljaju se pojedinačno za svaki tunel. Rezultat tehnike rekonstrukcije „double boundle“ dva su tračka koja oponašaju prirodan oblik i funkciju LCA sastavljenog u osnovi od anteromedijalnih i posterolaterlnih niti koje se zatežu odvojeno u različitim stupnjevima fleksije.(106) (Slika 10.)



Slika 10. Rekonstrukcija prednje ukrižene sveze tehnikom

„double boundle“ uz „endo button“ fiksaciju presatka

Vrlo je važno poznavanje nekoliko tehnika rekonstrukcije LCA, a to osobito dolazi do izražaja prigodom revizija. Sve više ima ponovnih ozljeda prednje ukrižene sveze, odnosno potrebe za reoperacijom ako je tijekom primarne rekonstrukcije učinjena neka tehnička pogreška, što kod ove zahtjevne kirurške tehnike i nije takva rijetkost. Tada je korisno upotrijebiti presadak druge vrste, odnosno neki od drugih načina fiksacije novoga presatka.

Obje metode rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljena, rekonstrukcija BTB-om i HS-om uspostavljaju preduvjete uredne ili gotovo uredne funkcije koljena, imaju jaku primarnu fiksaciju presatka, sam je presadak primarno dovoljno jak, što omogućuje brzu poslijeoperacijsku rehabilitaciju, brzo puno opterećenje hodom, i brz povratak u tjelesno

opterećenje koje su bolesnici imali prije ozljede, a sama kirurška metoda omogućuje eventualnu reoperaciju ako je potrebno. Na osnovu podataka iz literature i na osnovi vlastitih iskustava zaključujemo da su obje ove metode vrlo komparabilne, uz minimalne razlike i u osnovi daju slične poslijeoperacijske rezultate.(64)

1.5. Poslijeoperacijska rehabilitacija

Dosad nisu postavljeni jedinstveni standardi u rehabilitacijskom postupku nakon rekonstrukcije LCA-a. Osnovni zadatak rehabilitacije je postupak vraćanja tjelesnog statusa bolesnika u stanje prije ozljede. Ona je prvobitno ciljana na uklanjanje boli, vraćanje pokretljivosti zgloba, te vraćanje snage mišićnih poluga - vanjskih stabilizatora koljena. Brzina hipotrofije muskulature ekstremiteta u korelaciji je s intenzitetom aktivnosti prije ozljede, odnosno mirovanja.

Poslijeoperacijska se rehabilitacija može podijeliti na fazu početne stacionarne rehabilitacije, te na onu nakon otpusta iz bolnice. Početnu stacionarnu rehabilitaciju tijekom prvog poslijeoperacijskog tjedna čine izmjenična primjena hladne manšete ili masaža ledom, vježbe na dinamičkoj udlazi, izometričke kontrakcije natkoljenične muskulature do kuta od približno 40° s ograničenjem ekstenzije 0°. Bolesniku se savjetuje da prvo napinje fleksore koljena, tako da prilikom kontrahiranja mišića quadricepsa femorisa ne dolazi do pomaka tibije u smislu prednje ladice. Također, uz pomoć terapeuta izvode se vođene kretnje fleksije i ekstenzije unutar dopuštenog opsega. U nultom položaju s udlagom (koja onemogućuje fleksiju) dopušteno je opterećenje punom tjelesnom težinom, dok je s ortozom s kontroliranim doziranjem fleksije nužan rasterećujući hod s podlaktičnim štakama i opterećenjem do granice boli. Pri nepotpunoj ekstenziji treba započeti s djelomičnim opterećenjem. Tijekom izoliranog treninga mišića quadricepsa femorisa potrebno je izvoditi kratke kontrakcije muskulature u položaju koji omogućuje da ishiokruralna muskulatura pruža pasivan otpor. Izoliranim vježbanjem mišića quadricepsa femorisa omogućuje se maksimalno kranijaliziranje patele i rano napinjanje ligamenta patele, sprječava se stvaranje adhezija u suprapatelarnom recesusu i peripatelarnim prostorima te se u najvećoj mogućoj mjeri aktivira muskulatura koja priječi ispružanje u koljenu, posebno mišića vastusa medialisa, kako bi se spriječila njegova daljnja

aktivna insuficijencija. Krajem prvoga tjedna rehabilitacije od bolesnika se zahtijeva pasivno istezanje natkoljenica sjedenjem preko ruba kreveta, fleksija do 90° te aktivno podizanje ispružene noge. Puna se ekstenzija mora postići prije otpusta iz bolnice. U drugoj fazi poslijoperacijske rehabilitacije, nakon otpusta iz bolnice, bolesnik treba nositi udlagu preko dana za vrijeme hodanja. Udlagu treba skidati radi izvođenja samostalnih vježbi tijekom kojih se izvodi aktivna fleksija koljena kojom se istovremeno štiti presadak LCA. Za poboljšavanje stabilizacije i propriocepcije koljena mogu se početi provoditi vježbe opterećenja koljena u ekstenziji bez udlage. Kad je postignuta zadovoljavajuća stabilnost koljenskog zgloba u punoj ekstenziji, može se napustiti daljnje nošenje udlage, a zatim i štake. Tijekom vremenskog razdoblja od četvrtog do šestog tjedna proširuje se aktivan i pasivan opseg fleksije i ekstenzije, intenzivira se vježbanje fleksora koljena, vježbanje koordinacije i propriocepcije, jačanje mišića koji stabiliziraju koljeno uz vježbe zatvorenog lanca uz opterećenje u fleksiji. Uvodi se program vježbi na ljestvama ili stubama, vožnja biciklom i plivanje slobodnim ili leđnim stilom. U tom dijelu rehabilitacije uključena je i dodatna vrsta pasivne terapije u smislu elektrostimulacija m. quadriceps femoris, terapijski ultrazvuk, resorbirajuća i analgezirajuća elektroterapija, masaža, limfna drenaža i terapija ledom. Nakon šestog pa sve do dvanaestog poslijeoperacijskog tjedna rehabilitacija je usmjerena prema poboljšanju izdržljivosti, propriocepcije i pokretljivosti, te se započinje s punim dinamičkim i statičkim opterećenjem pri položaju koljena od 0 do 90° i trčanjem. U vremenskom razdoblju nakon dvanaestog poslijeoperacijskog tjedna započinje se s testiranjem snage i specifičnim treningom, u sportaša prilagođenim vrsti sporta. Povratak normalnoj radnoj aktivnosti može se očekivati najranije 3 do 4 mjeseca, a punoj sportskoj aktivnosti tek 5 do 6 mjeseci nakon operacije. Sportski dometi i mogućnosti, nakon operacijske rekonstrukcije prednjeg križnog ligamenta ovise o funkcionalnom mišićnom i psihološkom stanju bolesnika.(95,111)

Za ispitivanje funkcionalnog statusa koljena tijekom poslijeoperacijskog praćenja bolesnika rabe se upitnici IKDC 2000, Lysholm, Tegner i WOMAC. (67,77,88,101,113)

Upitnik IKDC 2000 je skup podataka koji ispitivač dobiva temeljem usmenog ispitivanja i kliničkog pregleda, te pregleda kirurške dokumentacije bolesnika. Sastoji se od dijelova demografskog obrasca IKDC, obrasca zdravstvenog stanja, obrasca subjektivne procjene koljena, obrasca povijesti bolesti koljena, obrasca kirurške dokumentacije i obrasca kliničkog pregleda koljena. Svaki od tih dijelova može se upotrijebiti pojedinačno.(77) (Dokument Upitnika IKDC 2000 nalazi se u Privitku)

Lysholm upitnik koljena dizajniran je tako da ispitivač dobije informaciju o tome kako na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti utječu ispitanikovi problemi s koljenskim zglobom: šepanje, nužna pomoć pri hodu, uspinjanje stubama, čučanje, zatim nestabilnost, otjecanje i bolnost koljena te atrofija muskulature bedra.(67)

Upitnik razine aktivnosti Tegner osniva se na ispitanikovoj procjeni najvišeg stupnja aktivnosti u vremenskom razdoblju prije ozljede te u trenutku ispitivanja. Odabir se vrši na temelju deset ponuđenih opisa različitih aktivnosti.(101)

Upitnik Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index - WOMAC, posebno je dizajniran i potvrđen instrument za ocjenu boli i funkcije noge u bolesnika s osteoartritisom koljena.(113) (Dokument Upitnika WOMAC nalazi se u Privitku)

Postotak nezadovoljavajućih rezultata poslije operacijske rekonstrukcije LCA kreće se od 10 do 25% ovisno o uzetim kriterijima. Identificirano je nekoliko uzroka takvih rezultata: neprikladan položaj tunela, fiksacija presatka, rehabilitacija, vrijeme operacije, te u novije vrijeme dosad neprepoznati fenomen - proširenje koštanog tunela obilježeno širenjem tibijalnog i femoralnog tunela uočljivo na poslijeoperacijskim anteroposteriornim i laterolateranim RTG, CT ili MR snimkama.(48,52,53,81,102) Širina koštanog tunela mjerena na RTG, CT ili MR snimci je razmak između dvaju sklerotičnih rubova koštanog tunela na

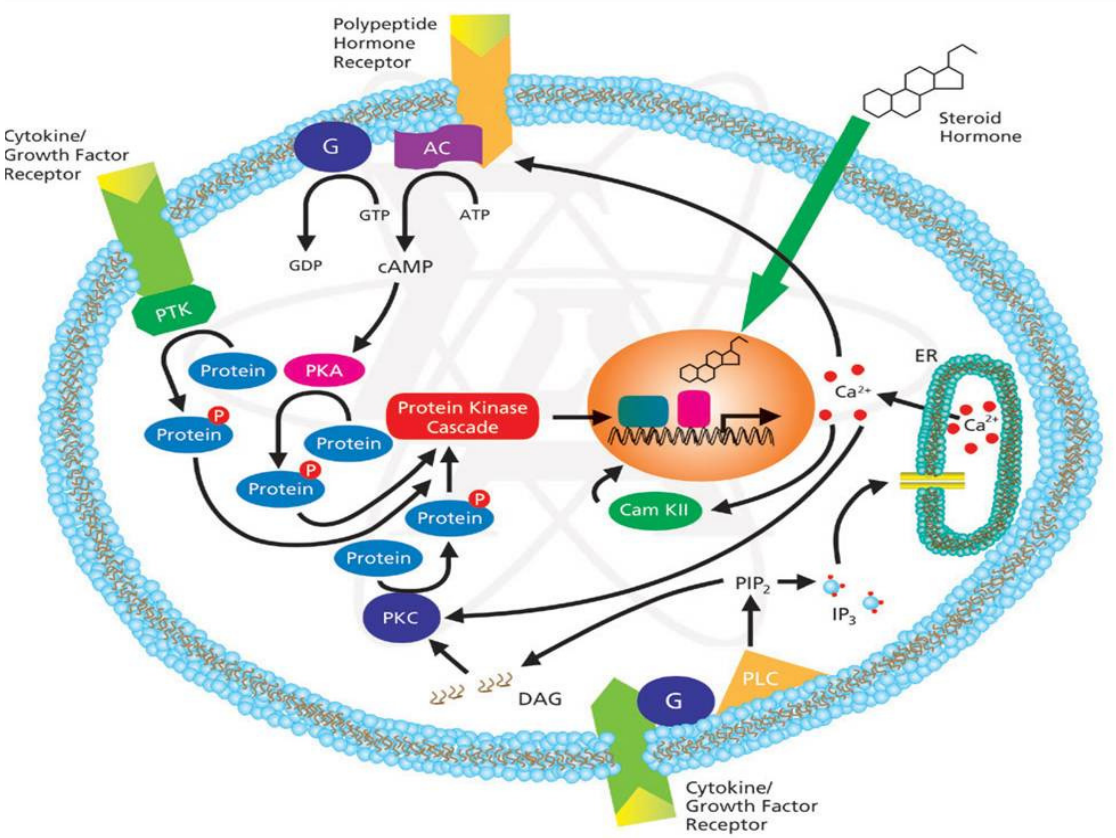
najširoj dimenziji ovisno o longitudinalnoj osi tunela. Referentnom se pozicijom uzima točka 1 cm ispod linije zglobne površine tibijalnog tunela. Sama širina tunela upravo je pokazatelj koja širina svrdla je upotrijebljena pri bušenju kanala. Idealna evaluacija proširenja koštanog tunela obuhvaća komparativnu analizu RTG, CT ili MR snimaka uzetih u različitim vremenskim razdobljima, uz primjenu iste tehnike i uz istu osobu koja obavlja mjerenje. Proširenje koštanog tunela nakon operacijske LCA rekonstrukcije rezultat je procesa koštane resorpcije i osteolize unutar koštanog tunela.(52,64) Postoji nekoliko potencijalnih mehaničkih, ali i bioloških uzročnih faktora, među kojima je i proces, citokinima potenciranog, nespecifičnog upalnog odgovora. Prisutno je mišljenje da proširenje koštanog tunela nakon rekonstrukcije LCA uzrokuje povećanje labavosti koljena. Sukladno tome, poslijeoperacijsko je proširenje koštanog tunela rani znak lošeg rezultata operacije. Takav potencijalno loš rezultat kirurškog liječenja puknuća prednje ukrižene sveze koljena objašnjava zašto se razvoj osteoartritisa ne može u potpunosti spriječiti rekonstrukcijom LCA.(52)

Operacijska rekonstrukcija LCA učinkovita je metoda eliminacije prednje i rotacijske nestabilnosti koljenskog zgloba udružene s puknućem toga ligamenta. U 44% bolesnika koji nisu liječeni rekonstrukcijom razvija se osteoartritis (OA).(103) Degenerativne promjene koljena pri puknuću LCA koje nije liječeno kirurški, mnoge su istraživače navele na sumnju da je nestabilnost koljena nakon ozljede uzročnik tih degenerativnih promjena. Ferreti i suradnici (36) dokazali su da, unatoč stabilizaciji koljena LCA rekonstrukcijom, 50% bolesnika razvija degenerativne promjene koljena.(36) To je upućivalo na pretpostavku da je nešto drugo, uz biomehaničku etiologiju, odgovorno za osteoartritične promjene nastale nakon puknuća LCA. Cameron i suradnici (14) pretpostavljaju da bi ta etiologija mogla biti biokemijske geneze.(14)

1.6. Biokemijska teorija širenja koštanog tunela

Cijeljene rane osniva se na primitivnoj reakciji na tkivno oštećenje i napreduje ovisno o tipu ozlijeđenog tkiva kroz faze upale, oblikovanja granulacijskog tkiva, formiranja matriksa i remodeliranja. Pri ozljedi LCA mogu nakon nekog vremena nestati vlakna ligamenta. Taj je proces jedinstven za LCA i nedostatno istražen. U tom jedinstvenom procesu cijeljenja sudjeluju upalni citokini IL-1, IL-6, IL-8, tumorski faktor nekroze TNF-α i bazični fibroblastični faktor rasta (bFGF), kao važni kemijski medijatori upalne faze i cijeljenja, te IL-1ra, stimulirajući faktor kolonije granulocit/makrofag (GM-CSF) i transformirajući faktor rasta TGF- β, supresijski markeri upale.(14,23,39,49,60,104)

Citokini su po svom biokemijskom sastavu peptidi. Proizvode ih imunosne i upalne stanice u svrhu komunikacije s drugim stanicama. Interleukin 1 (IL-1) prototip je multifunkcionalnog citokina. Gotovo sve stanice s jezgrom stvaraju IL-1 kada se oštete, ali makrofagi proizvode najveće količine i vjerojatno su najveći proizvođači u upalnom stanju. IL-1 čini obitelj od dvaju aktivnih peptida IL-1α i IL-1β. Oni djeluju na iste stanične receptore s visokim afinitetom. Poznate su dvije vrste IL-1 receptora: Tip 1 i Tip 2. Svi biološki odgovori na IL-1 posredovani su isključivo kroz Tip 1 receptora. Poslijereceptorski signal kroz Tip 1 receptora uključuje unutarstanični raspad sfingomijelina i proizvodnju ceramida.(23) IL-1 djeluje tako da pospješuje za antigen specifične imunoreakcije, procese upale i remodulira izvanstanični matriks. Proces remoduliranja tkiva odnosi se i na posredovanje pri razgradnji tkiva. Razgradnja koštanog matriksa postiže se aktivacijom osteoklasta, te inhibicijom ponovne sinteze matriksa u koštanoj srži.(110) (Slika 11.)



Slika 11. Djelovanje interleukina 1 na unutarstanične procese prijenosom signala preko receptora

IL-1 je moguće otkriti u različitim upalnim eksudatima pa tako i u sinovijalnoj tekućini nakon traume te nakon rekonstrukcije LCA.

Također, dokazano je da je gubitak hrskavice kod OA pod utjecajem istih uzročnika. IL-1 djeluje na sinovijalne stanice, kost i hrskavicu uzrokujući u zglobnom prostoru celularne i destruktivne promjene svojstvene za artritis. IL-1 potiče resorpciju hrskavičnog matriksa stimuliranjem sinteze enzima matriks metaloproteinaze, koje razaraju makromolekularne dijelove hrskavice.(23) Dodan u kulture kosti *in vitro* inducira dramatične resorpcijske procese. Poticanjem osteoklastogeneze i djelovanja osteoklasta potiče se redukcija koštanog matriksa. Sistematsko uzimanje IL-1 stimulira resorpciju kosti. IL-1 je otkriven u sinovijalnoj

tekućini bolesnika s reumatoidinim artritisom, osteoartritisom, traumatskim i psorijatičnim artritisom.(111)

Kost se u odrasloj dobi stalno remodelira kroz resorpciju stare kosti od strane osteoklasta, a istovremeno se oblikuje nova kost od strane osteoblasta. Osteoklasti potječu iz hematopoetske granulocit-makrofag kolonije. Osteoklastogeneza i hematopoeza u svojemu početnom stadiju prolaze istim putem. IL-1 stimulira kolonije koje sudjeluju u hematopoezi i razvoju osteoklasta potičući tako koštanu resorpciju *in vivo*.(69)

IL-1 također stimulira hondrocite i sinoviocite da proizvode IL-6 i IL-8, koji pak povećavaju imunosni odgovor stimuliranjem diferencijacije limfocita. IL-6 sudjeluje u mnogim upalnim artropatijama (11,23,25,35,42,43,69). Nadalje, IL-6 proizveden pod utjecajem IL-1, važan je kofaktor sa samim IL-1 u inhibiciji sinteze proteoglikana. TNF-α djeluje poput IL-1 te povećava njegovu sintezu, a sukladno tome raste i razina IL-8, bFGF, te GM-CSF.(23)

IL-1 je vrlo aktivni citokin koji stimulira proizvodnju prostaglandina i nitričnog oksida, a oba su vrlo upalna. Osim toga, IL-1 pobuđuje sintezu kemokina, malih proteina koji olakšavaju ulazak neutrofila, makrofaga i limfocita u tkiva. Hondrocitni odgovor na IL-1 je njihova proizvodnja kolagenaze koja pridonosi razaranju hrskavice. IL-1, između ostalog, stimulira makrofage, što vodi aktiviranju prekursor stanica za osteoklaste i rezultira povećanom resorpcijom kosti. Fibroblasti aktivirani od IL-1 otpuštaju upalne medijatore. IL-1 je potencijalni cilj terapijske intervencije u različitim upalnim i autoimunosnim stanjima.(27)

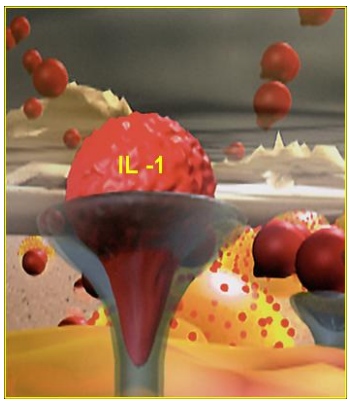
Antagonist receptora Interleukina 1 (IL-1ra) član je obitelji antagonista receptora IL-1, kojeg je jedina funkcija sprječavanje bioloških odgovora na IL-1. Kada su IL-1 receptori okupirani s IL-1ra, IL-1 se ne može vezati i tako ne može pokrenuti biološke odgovore. IL-1ra je endogen, natjecateljski antagonist IL-1 receptora, koji modulira biološke aktivnosti IL-1 prevenirajući transdukciju signala.(24,27,45)

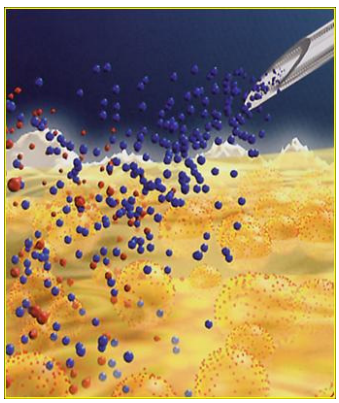
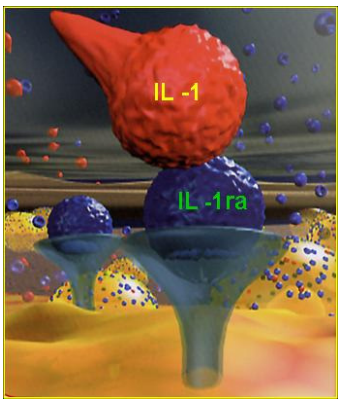
IL-1ra je pronađen u povećanoj koncentraciji u sinovijalnoj tekućini bolesnika nakon svježeg puknuća LCA, ali i u onih s kroničnim instabilitetom koljena.(91)

U dosadašnjim studijama dokazano je da IL-1ra značajno reducira lokalnu upalu zglobova i koštanu eroziju u bolesnika sa vrlo uznapredovalim reumatoidnim artritisom. Ta istraživanja upućuju na to da postoji prirodna ravnoteža između protupalne aktivnosti IL-1 i sposobnosti antagonista receptora IL-1 da održavaju ove aktivnosti u kočenju, okupiranjem IL-1 receptora. Povećana proizvodnja IL-1 za vrijeme upalne bolesti u ljudi pridonosi patološkom procesu. Razlog tome je povećano vezanje IL-1 na receptore te njihovo aktiviranje.

U uvjetima zdravog organizma proizvodi se dovoljna količina IL-1ra da upalu posredovanu IL-1 drži pod kontrolom. Kad upala uznapreduje, nema dovoljne količine IL-1ra za kontrolu aktivnosti IL-1. Stoga bi davanje egzogenog IL-1ra ili ostalih agensa koji reduciraju djelovanje IL-1 trebalo pridonijeti ublaživanju upalne bolesti.

Receptori za IL-1 nađeni su na stanicama s različitim funkcijama. Kada se ti receptori aktiviraju, oni s pomoću IL-1 proizvode i otpuštaju sekundarne supstancije koje su posrednici u upali i remoduliranju tkiva.(27) (Slike 12. a,b,c)

a) 

b) 
c) 

Slike 12. a-c Djelovanje egzogenog IL-1ra na receptore IL-1; a) IL-1 aktivacija receptora, b) unos egzogenog IL-1ra, c) IL-1ra blokada aktivacije receptora IL-1

Koncentracija IL-1ra u sinovijalnoj tekućini mora biti deset puta veća od koncentracije IL-1 kako bi nastala njegova potpuna neutralizacija.(23,27)

U životinjskim modelima, kao i u kliničkim pokusima, blokada IL-1 s IL-1ra može usporiti progresiju nekih patoloških stanja, poput reumatoidnog artritisa, ozljeda mišića, lumbalne kompresijske radikulopatije ili Alzheimerove bolesti.(8,9,17,31,32,34,40,41, 46,78,89,108) IL-1ra je pokazao učinkovitost prilikom unošenja u obliku unutarzglobnih injekcija u štakorski model osteoartritisa, kao i u humanoj pilot studiji (116), ili kad je donesen unutarzglobno genskim transferom (31,32), kod pasa (89), zečeva (34) i konja (40,41).

Za shvaćanje procesa poslijetraumatskog cijeljenja LCA nakon akutnog puknuća i širenja tunela, nakon operacijske rekonstrukcije tog ligamenta, bitno je mjerenje koncentracije unutarzglobnih citokina (IL-1 i drugih) za vrijeme i nakon akutne faze traumatiziranog koljena. Vremensko razdoblje opstojnosti određene koncentracije unutarzglobnih citokina različito je za pojedine bolesnike. Nije poznata razina citokina nakon ozljede koljena tijekom vremena. Koncentracija IL-1β u normalnoj humanoj sinovijalnoj tekućini zgloba iznosi 10±4,3 pg/ml.(4,11,26,35,42,43,57) Prema nedavnim studijama koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini raste ubrzo nakon ozljeda koljenskog LCA i njegove operacijske rekonstrukcije i opstaje preko 7 dana.(4,26) Zbog toga, inhibicija IL-1β može imati ulogu u smanjenju tkivne degeneracije i destrukcije zgloba.(69,91,110).

Potrebne su daljnje studije koje će potvrditi njihov točan utjecaj na akutni proces cijeljenja nakon ozljede unutarzglobnih tkiva, osobito LCA.(21,60)

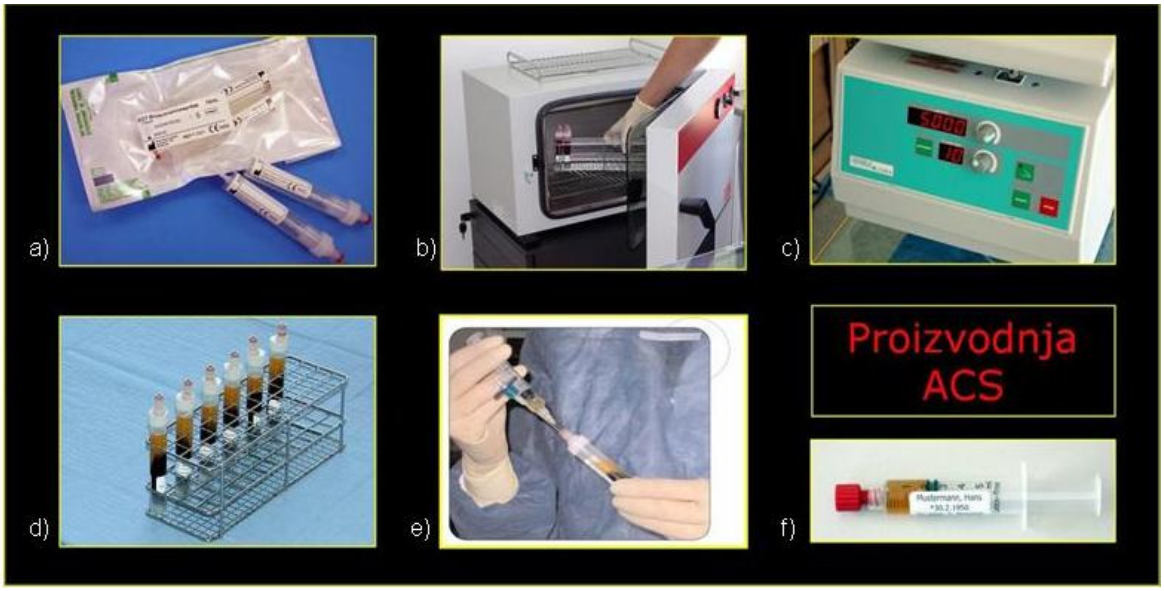
Poslijeoperacijsko širenje tibijalnog i femoralnog tunela, uočljivo na radiološkim snimkama nakon rekonstrukcije LCA, posljedica je resorpcije kosti, odnosno osteolize.(58,112,118,119) Rezultat toga je povećana labavost koljena, što je znak nepovoljnog poslijeoperacijskog rezultata. Postoji teza da citokini, indentificirani u osteoartritisu, imaju najveće značenje i pri širenju tunela poslije operacijske rekonstrukcije LCA.(52,60,110) IL-1 inhibira sintezu

koštanog matriksa i također potiče njegovu degeneraciju.(54) Neki citokini i faktori rasta, ponajviše inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1), transformirajući faktor rasta (TGF- β) i mnogi drugi morfogeni proteini (BMPs) potiču sintezu koštanog matriksa.(20,28,92) Mogućnost kontrole njihova upalnog i osteoklastičnog unutarzglobnog djelovanja može biti korisna. Oko navedenih činjenica postoji još mnogo nejasnoća, što zahtijeva dodatna istraživanja.

1.7. Autologni kondicionirani Serum (ACS - Orthokin)

Osnovana na ulozi citokina i faktora rasta, predstavljena je nova mogućnost liječenja preparatom autolognog kondicioniranog seruma (ACS) - Orthokinom. Preparat se proizvodi iz bolesnikove vlastite krvi. Taj novi, biološki bazirani lijek predložili su Meijer, Reinecke i autori (74), koji su otkrili da krv u dodiru s površinama slobodnim od pyrogena (medicinskim staklenim kuglicama) selektivno potiče brzo povećanje sinteze protuupalnih citokina. Posebno se povećano sintetiziraju IL-1ra, fibroblastični faktor rasta-1 (FGF-1), hepatocitni faktor rasta i transformirajući faktor rasta, što rezultira visokim koncentracijama tih citokina u ljudskom serumu. Prema toj metodi venska se krv uzima u labaratorijske kontejnere koji sadrže prije toga tretirane staklene kuglice (Orthokine EOT Syringe, Orthogen, Duesseldorf, Germany). Krv se inkubira 360 do 420 minuta. U tom vremenskom razdoblju leukociti periferne krvi proizvode uvećane količine endogenih protuupalnih citokina. Porast IL-1ra može se uspoređivati s onim nađenim u kulturama purificiranih monocita izloženih IgG. U istom vremenskom razdoblju nije zabilježen porast IL-1β ili TNF-α.(74)

Kad se krv inkubira sa staklenim kuglicama, nema većeg odumiranja stanica, hemoliza je blaga i klinički neznatna, a većina serumskih proteinskih spojeva nije oštećena. Poslije inkubacije krv se centrifugira te se odvoji serum. Krajnji je proizvod, poznat kao autologni kondicionirani serum (ACS), bez stanica. (Slika 13.)



Slika 13. a-f Proces proizvodnje autolognog kondicioniranog seruma (ACS);

a) sterilno pakiranje laboratorijskih kontejnera,

b) inkubacija bolesnikove krvi pohranjene u kontejnerima,

c) centrifugiranje bolesnikove krvi,

d) kontejneri ispunjeni bolesnikovom krvlju nakon centrifugiranja,

e) odvajanje seruma,

f) injekcija ACS-a spremna za davanje ili za skladištenje nakon zamrzavanja.

Autologni kondicionirani serum se razdjeli na više pojedinačnih doza te se može odmah upotrijebiti ili uskladištiti nakon zamrzavanja u hladnjaku pa iskoristiti kasnije. Injicira se injekcijom lokalno. Injekcije se daju jedanput do dva puta tjedno, u serijama od 3 do 5 (za spinalne i mišićne ozljede) ili 5 do 8 (bolesti zglobova).

ACS je dosada primijenjen u više od 30 000 ljudi i na 3 000 konja.

Nedavno je u dvjema odvojenim prospektivnim randomiziranim kontroliranim humanim studijama (RCT) dokazana njegova učinkovitost u liječenju osteoartritisa.(78,116) Također, u

studijama RCT dokazana je i njegova učinkovitost, s kliničkom značajnošću, u liječenju ishialgične boli u ljudi (8), zatim u liječenju osteoartritisa kod konja (41), potom pospješenje cijeljenja mišićnih ozljeda u životinja (115) te u humanih bolesnika – sportaša (114).

2. HIPOTEZA I CILJ ISTRAŽIVANJA

Postavljena je hipoteza da citokin IL-1β u povećanoj koncentraciji u sinovijalnoj tekućini, nakon ozljede i/ili operacijske rekonstrukcije LCA, svojim osteoklastičnim djelovanjem sudjeluje u pojačanom procesu širenja koštanog tunela. Pretpostavlja se da će nakon poslijeoperacijske unutarzglobne primjene terapijskog sredstva Orthokina koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini biti manja. Naša hipoteza je da smanjena koncentracija IL-1β može utjecati na smanjenje širenja koštanog tunela nakon rekonstrukcije LCA.

IL-1β se može naći u različitim upalnim eksudatima, pa tako i u sinovijalnoj tekućini nakon ozljede i rekonstrukcije LCA. Ovim ispitivanjem želimo utvrditi razinu i dinamiku koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini koljenskog zgloba tijekom kirurške rekonstrukcije LCA.

Cilj istraživanja je dokazati da razina IL-1β u sinovijalnoj tekućini koljenskog zgloba nakon rekonstrukcije LCA, izravno utječe na širenje tibijalnog tunela. S druge pak strane želi se dokazati da se inhibiranjem IL-1β smanjuje to širenje tunela. Rezultat svega bilo bi smanjivanje labavosti koljena i povoljniji poslijeoperacijski rezultat nakon rekonstrukcije LCA.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Dizajn studije i bolesnici

U prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji, razine dokaza 1 (Level of Evidence 1), s dvjema usporednim skupinama, uključeno je 62 bolesnika. Prvu skupinu sačinjavalo je 31 bolesnika liječenih placebom (skupina Placebo). U drugu skupinu je bilo uključeno 31 bolesnika liječenih ACS-om (skupina ACS). Svaki je bolesnik bio informiran o cilju studije, očekivanoj dobiti, mogućim rizicima kao i o svim ostalim detaljima u pogledu studije. Svi uključeni bolesnici potpisali su dokument Obrazac o informiranom pristanku (u Privitku) nakon što su pročitali Obrazac za informiranje bolesnika (u Privitku). Dozvole za provedbu ove studije dobivene su prije njezina početka, i to od Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Opće bolnice Varaždin.

3.2. Uključujući i isključujući kriteriji

Svi uključeni bolesnici bili su stariji od 18 godina. Traumatska ruptura LCA bila je prije operacije rekonstrukcije potvrđena kliničkim pregledom te potom i tijekom operacije artroskopske rekonstrukcije LCA.

Studija je uključivala bolesnike s istom prijeoperacijskom dijagnozom izolirane rupture LCA, u dobi od 18 do 55 godina, s odstupanjem osovine koljena do 5°, osteoartritisom koljena do 1. stupnja prema AO klasifikaciji, hondralnom lezijom koljena do 2. stupnja. U svih bolesnika kirurški je zahvat izveden istovjetnom kirurškom tehnikom.

Isključujući kriteriji bili su loše opće zdravstveno stanje prema prosudbi kirurga, postojanje boli zbog bolesti kralježnice, kukova ili donjih ekstremiteta, koje su mogle utjecati na ocjenjivanje liječenog koljena, bilo koja klinički značajna i simptomatska vaskularna ili neurološka bolest, upalne ili infektivne artropatije, infekcije, osteomijelitis, ovisnost o alkoholu ili drogi, poznate koagulopatije, primjena kortikosteroida i antikoagulansa, te patološka pretilost.

U studiji su iskorišteni demografski podaci Dnevnika studije, vođenog sukladno protokolima operacijskog i poslijeperacijskog tretmana.

3.3. Protokol operacijskog liječenja

Bolesnici su bili liječeni operacijskom rekonstrukcijom rupturiranog LCA koljenskog zgloba, metodama Bio Trans Fix (Arthrex, US) u 27 bolesnika te Rigid Fix (Johnson & Johnson, Mytek ,US) u 35 bolesnika. U 30 bolesnika primjenjen je presadak tetiva m. semitendinosus i m.gracilis (HS), dok je u 32 bolesnika primjenjen presadak ligamenta patele (BTB). Operacije je obavio isti kirurg, unutar vremenskog razdoblja od šest mjeseci nakon ozljede.

3.4. Protokol poslijeoperacijskog liječenja

Nakon što je zaključeno da su zadovoljili sve uključujuće i isključujuće kriterije studije, bolesnici su bili randomizirani. Pripremljena je računalno izrađena lista randomizacije. Vanjski suradnik studije u transfuziološkom laboratoriju odabrao je randomizacijski kod. Raspodijelio je bolesnike u dvije skupine - ACS i placebo, naizmjeničnim redoslijedom, sukladno randomizacijskom kodu. Taj suradnik nije bio drugačije uključen u studiju. Uzorci krvi svih bolesnika bili su prije toga testirani na HIV, HBV, HCV i sifilis. Svim je bolesnicima uzeto 60 ml venske krvi. Bolesnicima u skupini Placebo krv je uzeta s pomoću klasičnih laboratorijskih kontejnera. Ti su uzorci odbačeni. Bolesnicima u skupini ACS krv je uzeta s pomoću posebno dizajniranih laboratorijskih kontejnera koji sadrže prethodno tretirane staklene kuglice (Orthokine EOT Syringe, Orthogen, Duesseldorf, Germany). Svaki laboratorijski kontejner bio je pojedinačno označavan naljepnicom s identifikacijskim podacima bolesnika - ime i prezime i JMBG. Proces obrade individualno označenih krvnih uzoraka (prije navedeno) uključivao je inkubaciju, centrifugiranje, mikrofiltriranje (filtar 0,2 µm Milipore) i sterilno razdjeljivanje u pet zasebnih porcija (plastičnih šprica) po 2 ml ACS-a. Taj je proces proveden sukladno preporukama proizvođača. Porcije ACS-a označavane su naljepnicom s identifikacijskim podacima bolesnika - ime i prezime i JMBG. Nakon toga su zamrzavane u hladnjaku na -20°C. Određena porcija ACS-a se, sukladno terminu injekcije, otapala u inkubatoru u vremenskom razdoblju od 15 do 30 minuta prije uporabe kako bi bila u tekućem stanju spremna za primjenu. Bolesnici i liječnik koji ih je liječio nisu bili upoznati s načinom liječenja koji je tim bolesnicima bio određen tijekom studije.

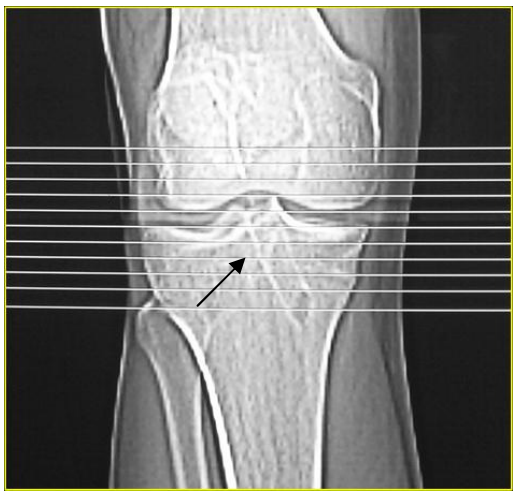
Režim primjene 5 unutarzglobnih injekcija započet je prema točno zadanoj shemi tijekom 6 tjedana. Injekcije su davane nultog dana (dana operacije), te prvog, šestog, desetog i četrdesetog dana nakon operacije. Nulta injekcija ACS-a davana je u operacijskoj dvorani.

Sadržaj ACS-a je primijenjen sterilnom injekcijom u distalnu polovinu tetivnog (HS) ili ligamentarnog (BTB) presatka. Ta se primjena događala izvan bolesnikova tijela tijekom pripreme tetivnog presatka. Sljedeće četiri injekcije ACS-a primijenjene su u pojedinog bolesnika nakon istovremene punkcijske aspiracije sinovijalne tekućine koljenskog zgloba. Prvo je provedena dezinfekcija kože koljenskog zgloba sukladno pravilima kirurške struke. Zatim je sterilnom iglom (veličine 21) učinjena punkcija superolateralne regije suprapatelarnog recesusa koljena. Na taj je način dobiven uzorak sinovijalne tekućine za daljnje mjerenje metodom ELISA, a ujedno je umanjeno razrjeđenje medikamenta. Igle su ostavljene u prvobitnoj poziciji pa je kroz njih i antibakterijski sterilni filtar (0,20 mm promjer pora) primijenjeno 2 ml ACS ili 2 ml fiziološke otopine - placebo. Zbog razlike u boji sadržaja injekcija, nije bilo moguće da liječnik koji ih je primijenio ne zna njihov sadržaj. Stoga je upotrijebljena „slijepa tehnika nadgledanja“ kako bi se zadovoljio uvjet dvostruko slijepe studije.

Rezultati studije su mjereni na temelju sljedećih podataka.

1. Mjerenje širenja koštanog tunela kompjutoriziranom tomografijom (CT)

Mjerenje promjera tibijalnog tunela u razini 1 centimetar ispod zglobne površine obavljeno je prvoga dana nakon operacije, zatim u terminu šest te dvanaest mjeseci nakon operacijskog liječenja. Mjerenje su obavila dva nezavisna specijalista radiologije (intra- i interobserver) CT uređajem (Siemens, Germany, 2T) . (Slike 14. a,b)

a)  b) 

Slike 14. a,b Primjer mjerenja promjera tibijalnog tunela kompjutoriziranom tomografijom u dvije projekcije: a) sagitalna, b) aksijalna.

Na osnovi dobivenih rezultata mjerenja uspoređivali smo stupanj proširenja tibijalnog tunela u trima različitim poslijeoperacijskim vremenskim razdobljima ovisno o vrsti tretmana (skupina ACS ili skupina Placebo) te ovisno o vrsti presadka upotrijebljenog u rekonstrukciji LCA (skupina BTB ili skupina HS).

2. Unutarzglobna koncentracija IL-1β

Unutarzglobna koncentracije IL-1β mjerena je prvog, šestog i desetog dana nakon operacije. Najprije su sterilnom punkcijom koljena uzeti uzorci sinovijalne tekućine, koji su zatim centrifugirani deset minuta na 5000 rpm (revolutions per minute, okretaja u minuti - mjerna jedinica za brzinu rotora centrifuge), te zamrznuti na - 80°C. Nultoga dana unutarzglobna koncentracija IL-1β nije mjerena zbog etičkih razloga. Mjerenje unutarzglobne koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini obavio je nezavisni stručnjak - laborant, upotrebljavajući pritom Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit (Mineapolis, MN, SAD). Najniža moguća izmjerena vrijednost bila je 1 pg/ml. Ta je vrijednost uzeta kao najniži limit određivanja kvantifikacije (LOQ) za potrebe analize podataka, tako da su vrijednosti ispod 1 pg/ml

zamijenjene s 0,5 pg/ml (to je LOQ/2). Najniži test standard bio je 3,9 pg/ml, a najviši 250 pg/ml. Rezultati su bili 0 u kad je absorbans bio niži od vrijednosti mjerene u slijepoj probi.

Na osnovi dobivenih rezultata mjerenja uspoređivali smo razinu i dinamiku koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini i istraživali odnos razina IL-1β u trima različitim poslijeoperacijskim vremenskim razdobljima ovisno o vrsti tretmana (skupina ACS ili skupina Placebo) te ovisno o vrsti presatka upotrijebljenog u rekonstrukciji LCA (skupina BTB ili skupina HS).

3. Učinkovitost, sigurnost i zdravstveno stanje bolesnika

Klinička učinkovitost liječenja bila je ocijenjena na osnovi ispitivanja funkcionalnog statusa operiranog koljena bolesnika te njihovog ispunjavanja upitnika, uporabom Upitnika Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) i IKDC 2000. Ocjenjivanje je trajalo do 2 godine nakon operacijske rekonstrukcije LCA. Prvo ocjenjivanje je izvršeno prije samog kirurškog liječenja pojedinog bolesnika.

U ocjenjivanju Upitnikom WOMAC niži zbroj bodova prikazan je kao povoljniji ishod liječenja. Moguće vrijednosti rangirane su od 0 (najbolji rezultat) do 10 (najlošiji rezultat). Suprotno tome, rezultat 0 u ocjenskoj ljestvici IKDC bio je najlošiji ishod - invaliditet, dok je rezultat 100 obilježavao stanje bez boli i/ili invaliditeta.

Daljnja ocjenjivanja funkcionalnog statusa koljena provedena su u vremenskom razdoblju šest i dvanaest mjeseci poslije operacije. Svi su bolesnici prije posjeta liječniku - kirurgu ispunjavali isti upitnik kao i na početku studije. Prilikom svakog posjeta bolesnika, liječnik - kirurg je obavio klinički pregled bolesnika, ispunio kirurški dio upitnika IKDC 2000, dobio informaciju o eventualnim štetnom događaju u pogledu bolesnikova zdravlja te eventualne promjene u bolesnikovoj potrebi primjene analgetske terapije.

Loš rezultat liječenja pripisan je onim bolesnicima koji su se morali podvrgnuti novom kirurškom liječenju ozlijeđenog koljena unutar razdoblja praćenja (follow up) od dvanaest mjeseci.

Na osnovi dobivenih rezultata ocjenjivanja uspoređivali smo kliničku učinkovitost liječenja u trima različitim razdobljima (jednom prijeoperacijskom i dvama poslijeoperacijskim), ovisno o vrsti terapije (skupina ACS ili skupina Placebo) te ovisno o vrsti presatka upotrijebljenog u rekonstrukciji LCA (skupina BTB ili skupina HS).

3.5. Statistička analiza

U statističkoj obradi primijenjen je sustav osobnog računala SPSS za Windows XP. Za usporedbu učinkovitosti ACS-a naspram liječenja placebom, obavljene su ponavljajuće analize mjerenja. Opisna (deskriptivna) statistika (n, srednja i standardna devijacija, srednji, niži i viši kvartil, minimum i maksimum) bila je računata za sve parametre ishoda liječenja prema pojedinoj skupini liječenih bolesnika i vremenskoj točki uključujući posljednju vremensku točku s dostupnim podacima. Početne vrijednosti, homogenost demografskih podataka i obilježja bolesti testirane su primjenom ANOVA, jednosmjerne metode za kontinuirane parametre te X^2 testom distribucije za kategorijske parametre. Generalni linearni model (General Linear Model) za ponavljajuća mjerenja upotrijebljen je za usporedbu longitudinalnog profila skupina i višestruku međusobnu usporedbu skupina. Promjene od početnih vrijednosti i usporedba skupina za sve rezultate izračunati su jednosmjernim testom ANOVA. Također, randomizacija je stratificirana prema tipu presatka te je učinjena podanaliza za te skupine. Na kraju, provedena je analiza međusobne ovisnosti unutar studije, pri čemu su početna obilježja, dob, spol i stupanj simptoma, mogli predvidjeti ishod liječenja. Bolesnici koji su svrstani u pogreške liječenja izuzeti su iz daljnjeg vremenskog razdoblja praćenja. Ti su podaci bili upotpunjeni primjenom metode prijenosa posljednjih rezultata pregleda (last-observation-carried-forward method). Rezultati su prikazani grafički, uporabom srednjega profila za svaku skupinu i analitičkim izvještavanjem o p-vrijednostima za svaku razliku. P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. Svi grafički prikazi pokazuju srednje vrijednosti sa standardnim pogreškama (S.E.M). (56,61)

4. REZULTATI

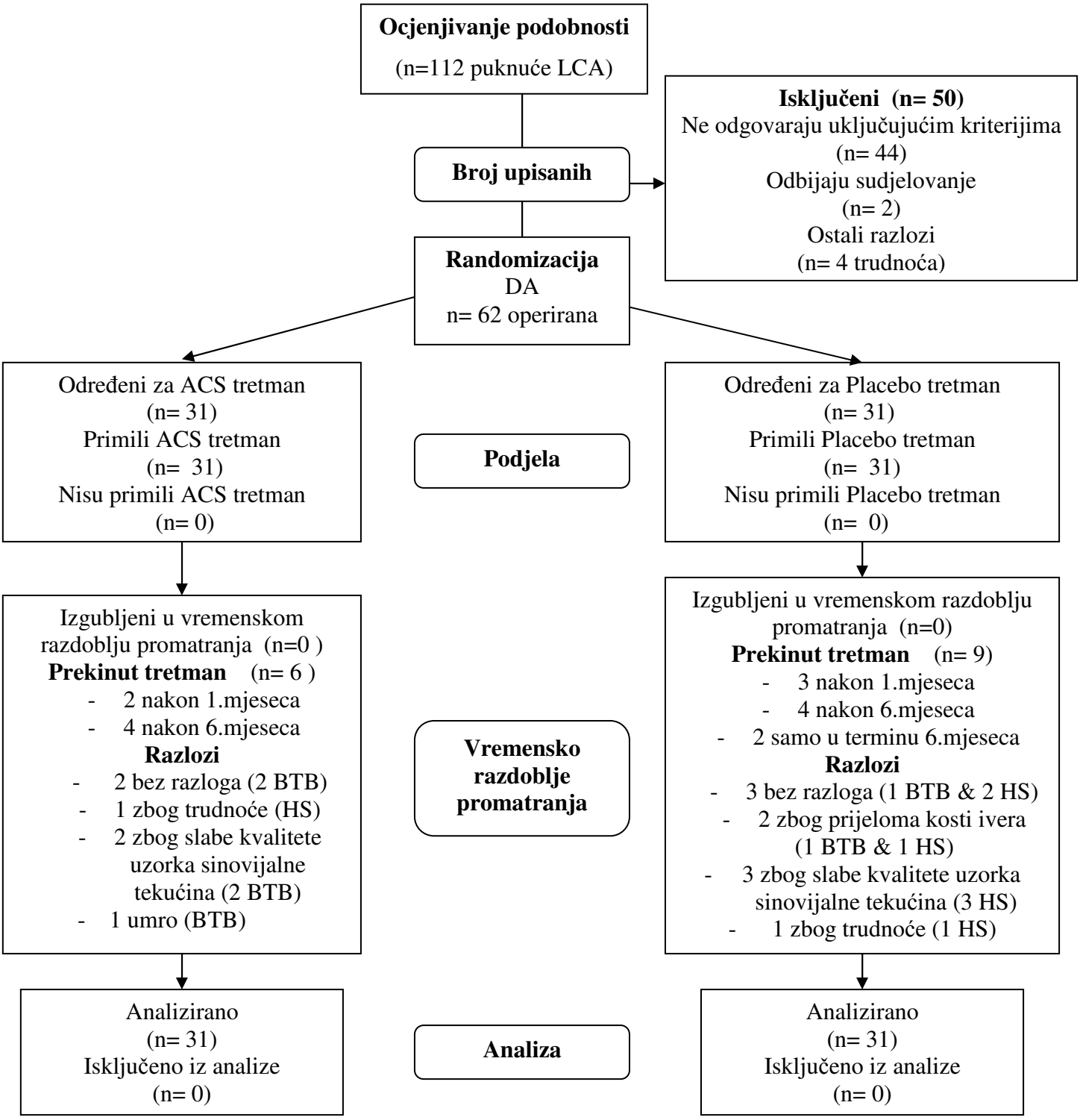
4.1. Demografska i osnovna obilježja bolesti

Od 112 bolesnika njih 62 su zadovoljili uključujuće kriterije. Randomizirani su u dvije skupine ispitanka, na skupinu koja je primila ACS (n=31) i na skupinu koja je primila placebo (n=31).

Šest je bolesnika iz skupine ACS i devet bolesnika iz skupine Placebo imalo nepotpuno vremensko razdoblje praćenja (follow up). U skupini ACS dva su bolesnika imala prekinuti tretman poslije prvoga tjedna, a četvero nakon šestoga tjedna. Razlozi za to bili su trudnoća u jedne bolesnice (presadak HS), slaba kvaliteta uzorka sinovijalne tekućine u 2 bolesnika (presadak BTB), smrt jednoga bolesnika (BTB) te bez razloga u 2 bolesnika (BTB). U skupini Placebo tri su bolesnika prekinula liječenje poslije prvoga tjedna, četiri bolesnika nakon šestoga tjedna, te dva bolesnika u šestome mjesecu vremenskog razdoblja promatranja. Razlozi za to bili su trudnoća u jedne bolesnice (HS), slaba kvaliteta uzorka sinovijalne tekućine u 3 bolesnika (HS), prijelom kosti ivera u 2 bolesnika (BTB i HS) te bez razloga u 3 bolesnika (1 BTB i 2 HS). Nitko od njih nije bio isključen iz daljnje analize.

Sukladno tim rezultatima izradili smo Consort E – Dijagram toka studije. (Slika 15.)

Consort E - Dijagram toka



Slika 15. Consort E-dijagram toka

Početne su vrijednosti obiju skupina bile usporedive. Nije bilo značajne razlike između liječenih skupina bolesnika obzirom na životnu dob, te indeks tjelesne mase prije i za vrijeme

vremenskog razdoblja studije. Više žena je bilo u skupini BTB, no stratifikacija nije pokazala utjecaj na ishod tretmana. (Tablica 1.)

	ACS	**Placebo**	**p-vrijednost**
N	31	31	
Dob	30.6 ± 9,8	35.2 ± 12,4	p= 0.12
BMI	25.7 ± 2.8	26.5 ± 3.7	p= 0.34
Spol (% muškarci/ žene)	68 / 32	87 / 13	p= 0.23
Razina aktivnosti (IKDC)	2.32 ± 0.7	2.48 ± 0.8	p= 0.39
WOMAC Bol	2.68 ± 1.6	3.31 ± 2.0	p= 0.18
WOMAC Krutost	3.24 ± 2.0	3.65 ± 1.3	p= 0.35
WOMAC Funkcija	2.65 ± 1.5	2.9 ± 1.6	p= 0.53
GLOBAL WOMAC	2.71 ± 1.4	3.05 ± 1.5	p= 0.37
IKDC 2000	27.1 ± 13.7	27.7 ± 13.3	p= 0.87

Tablica 1. Početna demografska i osnovna obilježja bolesnika.

P-vrijednost je srednja vrijednost ± SD

4.2. Mjerenje promjera koštanog tunela uz pomoć CT-a

Poslijeoperacijski promjeri tibijalnih tunela u objema su skupinama, i ACS i Placebo tretiranih bolesnika, bili znatno širi nego u trenutku nakon operacije.

To vrijedi za sve bolesnike bez obzira na vrstu presatka upotrijebljenog u rekonstrukciji LCA (BTB i HS). No, postoji znatna razlika u stupnju proširenja tunela s obzirom na vrstu presatka.

Nezavisno od vrste tretmana (ACS ili Placebo), širenje tunela je veće u bolesnika s presatkom HS. Stupanj širenja tunela bio je postotak povećanja promjera tunela u odnosu prema njegovoj početnoj vrijednosti. Dvostruko povećanje početne vrijednosti promjera tunela prikazano je kao 100%. U šestom mjesecu poslije operacije srednja vrijednost povećanja promjera tibijalnog tunela bila je 33,17% (raspon 6 - 105%) i 41,74% (raspon 8 - 108%) u dvanaestom mjesecu poslije operacije u bolesnika u skupini HS.

U bolesnika s presatkom BTB to je povećanje bilo samo 11,1% (raspon 2 - 48%) u šestom mjesecu poslije operacije te 17,1% (raspon 3 - 69%) nakon dvanaest mjeseci. (Tablice 2 a,b,c,d)

a)

Skupina BTB		N	Srednja vrijednost	Std. devijacija	Std. pogreška
CT_mjerenja_mm_CT0_dan	,00	7	10,0143	,03780	,01429
	1,00	24	10,1333	,33579	,06854
CT_6_mjeseci	,00	9	11,4333	1,10114	,36705
	1,00	22	10,8318	,61519	,13116
CT_1_godina	,00	8	12,5875	1,49039	,52693
	1,00	22	11,2227	,58304	,12430

b)

ANOVA	Značajnost
CT_mjerenja_mm_CT0_dan	,362
CT_6_mjeseci	,061
CT_1 godina	,001

c)

Skupina HS		N	Srednja vrijednost	Std. devijacija	Std. pogreška
CT_mjerenja mm CT_0_dan	,00	22	7,8636	,70410	,15011
	1,00	7	7,8714	,64476	,24370
CT_6_mjeseci	,00	19	10,9526	1,84251	,42270
	1,00	7	9,2571	1,09370	,41338
CT_1_godina	,00	18	11,3444	1,93519	,45613
	1,00	5	9,4600	,79561	,35581

d)

ANOVA	Značajnost
CT_mjerenja_mm_CT_0_dan	,979
CT_6_mjerenja	,032
CT_1_godina	,048

Tablice 2. a,b,c,d Rezultati statističke obrade mjerenja promjera tibijalnog tunela CT-om

Stupanj proširenja tibijalnog tunela u skupini ACS u odnosu na dobivene rezultate mjerenja u skupini Placebo, bio je značajno niži. U šestom mjesecu poslije operacije u bolesnika s presatkom HS odnos rezultata skupine ACS nasuprot onih u skupini Placebo (ACS vs. Placebo) iznosio je p=0,032, te p=0.048 nakon 12 mjeseci. U skupini BTB taj je odnos ACS vs. Placebo iznosio p=0.061, te p=0.001 nakon dvanaest mjeseci. Činjenica je da je širenje tunela bilo dvostruko manje u skupini ACS nego u skupini Placebo nakon 6 i 12 mjeseci poslije operacije. (Tablica 3., Slike 16. a-c, 17.)

Apsolutne vrijednosti CT merenja

BTB	ACS	SD / SE	Placebo	SD / SE	
Dan 0	10,13	0,33 / 0,069	10,01	0,038 / 0,014	p=0,362
6 Mjeseci	10,83	0,61 / 0,13	11,43	1,1 / 0,37	p=0,061
12 Mjeseci	11,22	0,58 / 0,12	12,59	1,49 / 0,53	p=0,001
HS					
Dan 0	7,87	0,64 / 0,24	7,86	0,70/ 0,15	p=0,098
6 Mjeseci	9,26	1,09 / 0,41	10,95	1,84 / 0,42	p=0,032
12 Mjeseci	9,46	0,80 /0,36	11,34	1,94 / 0,46	p=0,048

Relativne vrijednosti CT mjerenja u odnosu na početno stanje	6 mjeseci BTB	6 mjeseci HS	12 mjeseci BTB	12 mjeseci HS
ACS	0,7	1,39	1,09	1,59
Placebo	1,42	3,09	2,58	3,48

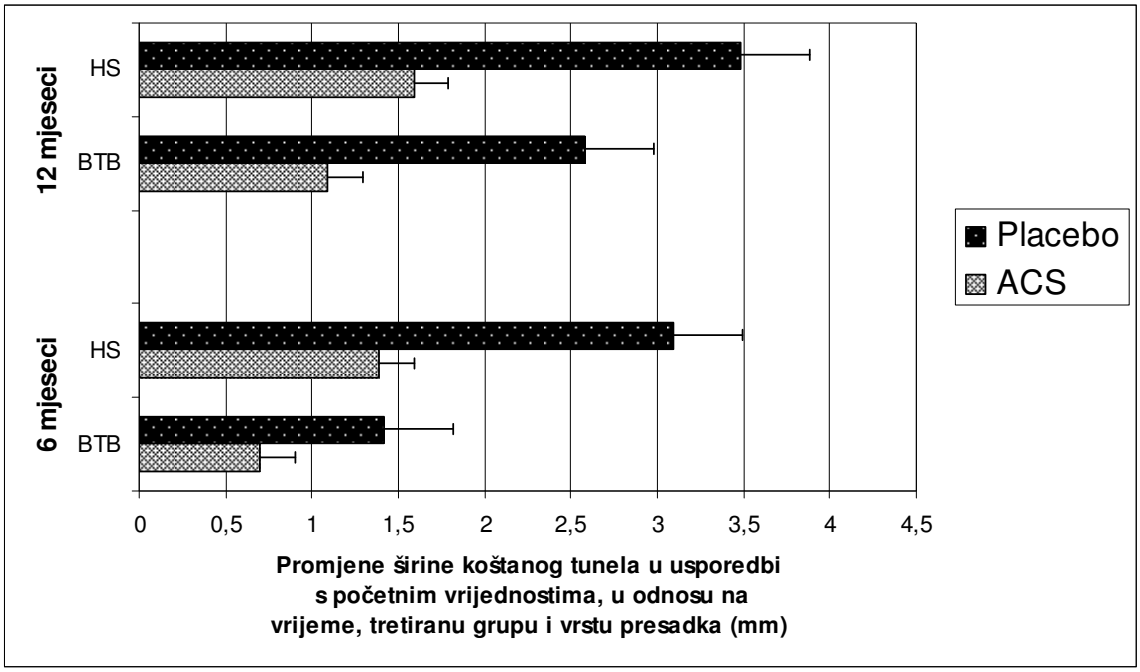
Tablica 3. Odnos rezultata širenja koštanog tunela (skupina ACS vs. skupina Placebo)

a) 

b) 

c) 

Slike 16 a-c. Primjer rezultata širenja koštanog tunela tijekom vremenskog razdoblja praćenja: a) 1 dan poslije operacije, b) 6 mjeseci poslije operacije, c) 12 mjeseci poslije operacije



Slika 17. Graf pokazuje utjecaj liječenja ACS-om i placebom na širenje koštanog tunela u određenom vremenskom razdoblju.

4.3. Unutarzglobna koncentracija IL-1β

Unutarzglobna koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini svih liječenih bolesnika prvog je poslijeoperacijskog dana bila značajno viša. Koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini značajno je smanjena u objema skupinama liječenih bolesnika i šestog je dana poslije operacije dosegnula približno uredne vrijednosti. Šestog dana u objema skupinama ispitanika P>0.05. Nakon toga, vrijednosti su se ponašale različito u objema skupinama. U bolesnika u skupini ACS, vrijednosti su se stalno smanjivale sve do desetoga dana kada je srednja vrijednost koncentracije IL-1β iznosila 3.41 pg/ml (3,04 pg/ml u skupini HS; 3,77 pg/ml u skupini BTB). Suprotno tome, vrijednosti koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini u bolesnika u skupini Placebo ponovno su rasle do desetog dana poslije operacije te je tada srednja vrijednost koncentracije IL-1β iznosila 16.0 pg/ml (16,54 pg/ml u skupini HS; 15,45 pg/ml u skupini BTB). Razlika vrijednosti koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini između dviju skupina bolesnika desetog dana bila je statistički značajna (ACS u odnosu na skupinu Placebo p=0.038). Koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini u bolesnika u skupini ACS desetog dana bile su nešto manje od urednih vrijednosti prema dostupnim radovima. (Tablica 4.)

Iako su gotovo svi bolesnici imali veće poslijeoperacijske koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini, nije nađena značajna statistička povezanost sa širenjem koštanog tunela (p>0.05).

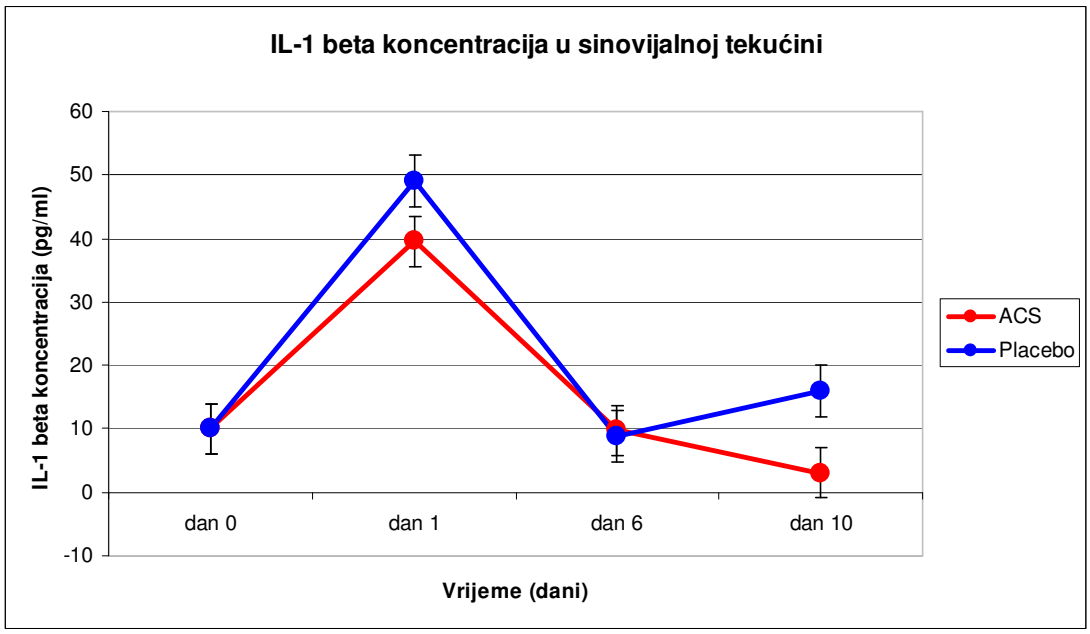
Nije nađena značajna razlika u koncentracijama IL-1β u sinovijalnoj tekućini s obzirom na vrstu presatka (skupine HS i BTB). (Slika 18.)

		N	Srednja vrijednost	Std. devijacija	Std. pogreška
1.dan	,00	31	49,0537	71,83693	12,90229
	1,00	30	39,5539	66,26666	12,09858
6.dan	,00	28	8,8336	19,16984	3,62276
	1,00	30	9,7365	17,46948	3,18948
10.dan	,00	30	15,9944	31,50090	5,75125
	1,00	29	3,4066	4,82301	,89561

ANOVA

	Značajnost
1.dan	,594
6.dan	,852
10 dan	,038

Tablica 4. Rezultati mjerenja koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini



Slika 18. Grafički prikaz pokazuje kretanje vrijednosti IL-1β koncentracije u sinovijalnoj tekućini tijekom vremenskog razdoblja u odnosu na liječenje bolesnika

4.4.. Učinkovitost liječenja na zdravstveno stanje bolesnika

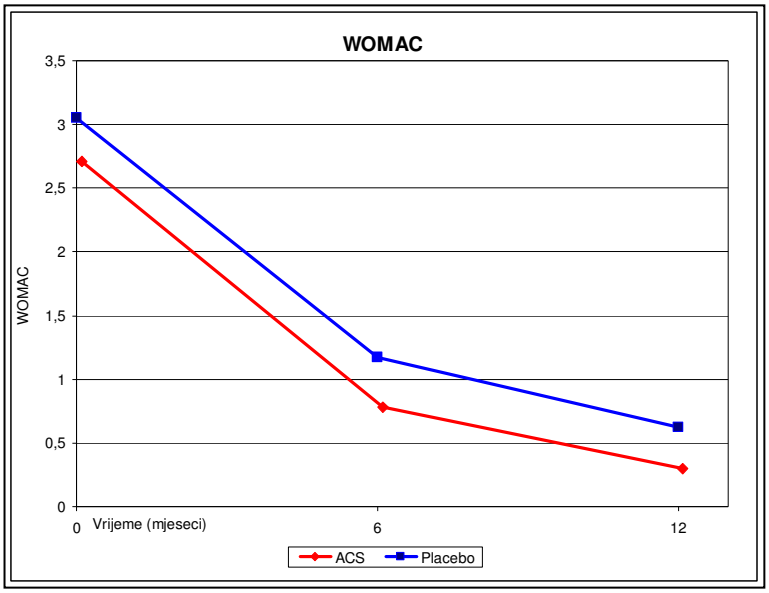
Učinak liječenja na opće zdravstveno stanje bolesnika prosuđivan je prema upitnicima WOMAC i IKDC 2000.

4.4.1. Upitnik WOMAC

Na početku su obje skupine liječenih bolesnika bile slične s obzirom na sve pojedinačne rezultate WOMAC i opći rezultat WOMAC. Nakon liječenja pojedinačni rezultati prema upitniku WOMAC bili su značajno smanjeni u objema skupinama ($p<0.001$), s najnižim rezultatom za bol i najvećim smanjenjem u bolesnika iz skupine ACS. S obzirom na poboljšanje rezultata tijekom vremenskog razdoblja praćenja, bolesnici iz skupine ACS imali su, u usporedbi s onima iz skupine Placebo, značajno poboljšanje u pojedinačnom rezultatu WOMAC za ograničenje kretnji koljena nakon dvanaest mjeseci ($p=0,047$). No, većina je razlika između dviju skupina bolesnika bila vrlo mala. Pronađena je mogućnost usporedbe razlike poboljšanja u bolesnika skupina ACS i Placebo na temelju osnovnog indeksa WOMAC. Razlika rezultata skupine ACS u odnosu na skupinu Placebo iznosila je 71% u odnosu na 61% nakon 6 mjeseci, te 89% u odnosu 79% nakon 12 mjeseci te nije bila statistički značajna. (Tablica 5., Slika 19.)

	WOMAC općí		WOMAC Bol		WOMAC/IKDC 2000 ograničenje kretnji		WOMAC funkcija		IKDC 2000 SPK	
ACS	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Početak	2.71	1.4	2.68	1.6	3.24	2.0	2.65	1.5	27.10	13.7
6 mjeseci	0.78	0.9	0.91	1.0	1.02	1.1	0.72	0.9	61.76	13.3
12 mjeseci	0.30	0.5	0,37	0.7	0.34 *	1.4	0.28	0.5	75.54	17.5
Placebo										
Početak	3.05	1.5	3.31	2.0	3.65	1.3	2.9	1.6	27.66	13.3
6 mjeseci	1.17	1.4	1.29	1.5	1.43	1.5	1.11	1.3	56.08	16.6
12 mjeseci	0.62	1.0	0.54	0.9	0.92	1.4	0.61	1.1	71.54	18.1

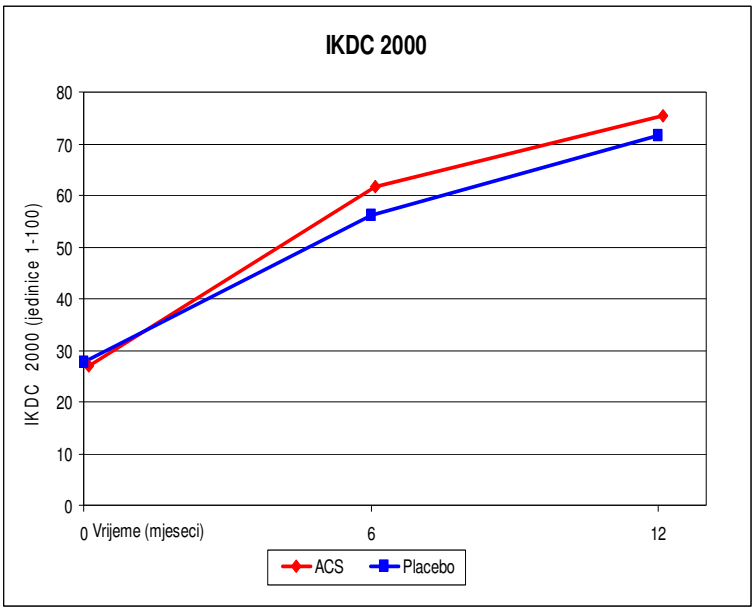
Tablica 5. Rezultati ispitivanja učinkovitosti liječenja – upitnici WOMAC, IKDC 2000 (Subjektivna procjena koljena - SPK)



Slika 19. Rezultati Upitnika WOMAC

4.4.2. Upitnik IKDC 2000 - Subjektivna procjena koljena

Prema upitniku IKDC 2000 subjektivne procjene koljena, bolesnici liječeni ACS-om, u usporedbi s onima iz skupine Placebo, stalno su pokazivali veće poboljšanje prema gotovo svim parametrima ocjenjivanja stabilnosti koljena, osim u pitanju podizanje sa stolca nakon šest mjeseci te u pitanju blokiranog koljena nakon dvanaest mjeseci. Ali samo su neke od tih razlika bile statistički značajne. Značajna razlika je bila nakon šest mjeseci u pitanju: ograničenje kretnji koljena i uspinjanje stubama (skupina ACS 1.02 vs. skupina placebo 1.43) i bolja sadašnja funkcija koljena (skupina ACS 0.72 vs. skupina placebo 1.11), te nakon dvanaest mjeseci u pitanju ograničenja kretnji (skupina ACS 0.34 vs. skupina placebo 0.92). Kao što se vidjelo na temelju rezultata tih parametara ocjenjivanja, bolesnici su opisivali učinak boli i nakon toga odabirali stupanj povećanja dnevnih, sportskih i ostalih aktivnosti. (Tablica 5.,Slika 20.)



Slika 20. Rezultati upitnika IKDC 2000 (subjektivna procjena koljena - SPK)

4.4.3. Upitnik IKDC 2000 - Klinički pregled i kirurška dokumentacija

Početne vrijednosti bolesnog stanja morale su biti usporedive sukladno obrascima IKDC 2000, povijest bolesti koljena i klinički pregled koljena

Navedeni obrasci uključivali su prigovore na zdravstveno stanje suprotnog koljenskog zgloba, početak i trajanje simptoma, mehanizam ozljeđivanja, razina aktivnosti u vrijeme nastanka ozljede, prijašnja operacija koljena, labavost koljena, osovina koljena, izgled i pozicija kosti ivera, stupanj izljeva, smanjenje pasivne pokretljivosti, nalazi pregleda ligamentarnog aparata i drugih dijelova koljena te funkcionalnih testova.

Rezulati ocjenjivanja kliničkog statusa koljena

a) Podjela rezultata s obzirom na vrstu liječenja

Nakon šest mjeseci, u skupini bolesnika liječenih ACS-om (n=30) postojale su značajno niže razine vrijednosti izljeva u koljenu u odnosu na skupinu s primjenom placeba (n=28). Razina izljeva ispitivana je testom balotmana ivera. Val izljeva (manje od 25 ccm) držan je slabim izljevom, lako izvediv balotman ivera bio je umjeren izljev (25-60 ccm) i napeto koljeno kao posljedica velikog izljeva (većeg od 60 ccm). U skupini ACS 70% bolesnika bilo je bez izljeva, 30% sa slabim izljevom. U isto vrijeme u skupini Placebo 35% bolesnika nije imalo izljeva, dok je 64 % njih imalo slabi izljev. Znatno više bolesnika iz skupine ACS imalo je bolje rezultate funkcionalnih testova i postizali su više od 90% vrijednosti testa skoka na operiranoj nozi, u usporedbi s vrijednostima toga testa provedenog sa zdravom nogom.

Ostala mjerenja bila su vrlo slična. Nije bilo razlike pri ispitivanju labavosti koljena. Oko 60 do 65% bolesnika imalo je klinički nalaz čvrstog koljena. U toj skupini, u 46% bolesnika rezultat testa prednjeg pomaka tibije bio je Lachman 0, te u 54% Lachman +. Istovremeno, u istoj je skupini u 72% bolesnika test tibijalne anterolateralne subluksacije bio Pivot shift 0, te u 28% Pivot shift + (klizni).

Nakon 12 mjeseci u bolesnika obiju skupina došlo je do poboljšanja s manjim međusobnim razlikama. Poboljšanje možemo pretpostaviti gledajući izljev u koljenu i funkcionalne testove u odnosu na stanje koljena 6 mjeseci nakon rekonstrukcije LCA-a. Nije više bilo značajne razlike u vrijednostima vezanim uz izljev, funkcionalne testove skakanja na jednoj nozi i labavost koljena. Odnos bolesnika koji nisu imali izljev bio je 80% u skupini ACS nasuprot 76% u skupini Placebo. U pogledu labavosti koljena, 69% bolesnika iz skupine ACS i 62% njih iz skupine Placebo ocjenilo je zglob čvrstim. Opseg pokreta bio je znatno bolji u skupini ACS. Čak 97% bolesnika imalo je puni opseg kretnji u operiranom koljenu. U skupini Placebo dva su bolesnika imala manjak ekstenzije koljena (3-5°), četiri su imala manjak fleksije (6-15°), dok je u skupini ACS samo jedan bolesnik imao manjak fleksije (15°).

Ujedno smo u bolesnika u skupini ACS našli manje subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka. Ukupno 76% bolesnika nije imalo simptoma, 21% imalo je blage, a samo 3,4 % umjerene simptome. Za razliku od toga, u skupini Placebo samo je 58% bolesnika bilo bez simptoma, 23% njih imalo je blage i 19% umjerene simptome. Te su posljednje dvije razlike vjerojatno posljedica različitog broja pojedinih vrsta presadaka i kirurških metoda rekonstrukcije LCA.

b) Podjela rezultata s obzirom na vrstu presatka

Presadak BTB

Tijekom 6 mjeseci od kirurškog zahvata prestalo je praćenje jednoga bolesnika iz skupine ACS (No 24), a u skupini placebo (No 9) svi su ispitanici praćeni svih 6 mjeseci. Nađeno je manje koljenske labavosti nasuprot početnim vrijednostima. Koljeno je ocijenilo čvrstim 61% bolesnika u skupini ACS te 33% njih u skupini Placebo. Zabilježene su značajno manje vrijednosti izljeva u bolesnika u skupini ACS. U toj skupini 61% bolesnika nije imalo izljeva, a 39% njih imalo je blagi izljev. Za razliku od toga, u skupini Placebo 33% bolesnika nije imalo izljeva, a 67% je imalo blagi izljev.

Nalazi subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka bili su slični između promatranih skupina bolesnika.

Unutar vremenskog razdoblja promatranja od dvanaest mjeseci poslije operacije u skupinama je bio isti omjer praćenih bolesnika s presatkom BTB. Ocjenjivanjem je nađeno manje koljenske labavosti nasuprot početnim vrijednostima u istih bolesnika. Koljeno je čvrstim ocijenilo 61% bolesnika u skupini ACS te 43% njih u skupini Placebo. Zabilježene su manje razlike u vrijednosti izljeva između obiju skupina. U skupini ACS 74% bolesnika te u skupini Placebo njih 33% nije imalo izljeva.

Nađeno je značajno manje subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka u bolesnika u skupini ACS. U toj skupini 70% bolesnika nije imalo tegoba, a 36% njih imalo je blage promjene. Za razliku od toga, u skupini Placebo 57% bolesnika niije imalo subjektivne tegobe s mjesta uzimanja presatka, 28% je imalo blage, a 14% umjerene tegobe.

Presadak HS

Tijekom promatranja u razdoblju od šest mjeseci poslije operacije, u skupini ACS je bilo, kao i na početku studije, praćeno 7 bolesnika s presatkom HS. Istovremeno je u skupini Placebo bilo praćeno 19 bolesnika s presatkom HS od 22 njih koji su bili na početku studije. U skupini bolesnika ACS zabilježene su manje vrijednosti izljeva i subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka. U toj su skupini također zabilježene puno bolje vrijednosti funkcionalnih testova skakanja na operiranoj nozi. Svi bolesnici postigli su više od 90% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom. Istovremeno je u skupini Placebo 21% bolesnika postiglo više od 90%, 68% njih između 89 i 76%, te 11% samo 75-50% skokova na operiranoj nozi u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom.

Unutar vremenskog razdoblja promatranja od dvanaest mjeseci poslije operacije, u skupinama je bio isti omjer praćenih bolesnika s presatkom HS. Nađene su gotovo jednake vrijednosti labavosti i izljeva u koljenu u bolesnika u skupini ACS i u skupini Placebo. U skupini ACS zabilježene su puno bolje vrijednosti funkcionalnih testova skakanja na operiranoj nozi. Svi ispitanici su postigli više od 90% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom. Istovremeno u skupini Placebo 84% bolesnika je postiglo više od 90%, 5% njih između 89 i 76%, te 11% samo 75-50% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom.

Zabilježeno je znatno manje subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka u bolesnika u skupini ACS. U toj skupini 86% bolesnika nije imalo tegoba, a 14% njih imalo je blage promjene. Za razliku od toga, u skupini Placebo samo 58% bolesnika nije imalo subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka, 21% je imalo blage, a 21% umjerene tegobe.

c) Usporedba rezultata s obzirom na vrstu presatka

Tijekom promatranja u vremenskom razdoblju od šest mjeseci poslije operacije, bilo je praćeno 33 bolesnika s presatkom BTB te 29 njih s presatkom HS. Labavost koljena bila je znatno manja u skupini bolesnika s presatkom HS. Bolesnici obiju skupina imali su približno jednake vrijednosti količine izljeva te subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka. U bolesnika s presatkom BTB nađene su nešto bolje vrijednosti funkcionalnih testova skakanja na operiranoj nozi. U toj je skupini 53% bolesnika postiglo više od 90% te 41% njih između 89 i 76% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom. Istovremeno, u skupini s presatkom HS 42% bolesnika je postiglo više od 90%, 50% njih između 89 i 76%, te 8% samo 75-50% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom.

Unutar promatranja u razdoblju od dvanaest mjeseci poslije operacije bilo je praćeno 33 bolesnika s presatkom BTB, te 29 s presatkom HS. Ocjenjivanjem je nađena manja koljenska labavost u bolesnika s HS presatkom. Među njima je čvrstim, koljeno ocijenilo 71% bolesnika, za razliku od iste ocjene u 57% bolesnika s presatkom BTB.

Nadalje, zabilježeno je više subjektivnih tegoba na mjestu uzimanja presatka u bolesnika s presatkom HS. Četiri bolesnika s presatkom HS imalo je umjerene tegobe, a samo je dvoje bolesnika s presatkom BTB imalo blage tegobe.

S obzirom na vrijednosti funkcionalnih testova koljena u bolesnika s presatkom BTB nađeni su nešto bolji rezultati skakanja na operiranoj nozi. U toj je skupini 73% bolesnika postiglo više od 90% te 27% njih između 89 i 76% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom. Istovremeno, u skupini bolesnika s presatkom HS 88% bolesnika je postiglo više od 90%, 4% njih između 89 i 76%, te 8% samo 75-50% skokova na operiranoj nozi, u usporedbi s istim testom provedenim sa zdravom nogom.

d) Usporedba rezultata s obzirom na vrstu liječenja i presatka

Skupina ACS

Nakon praćenja u trajanju od 6 mjeseci, u bolesnika u skupini ACS izmjerene vrijednosti labavosti i opsega pokretljivosti koljena bile su jednake bez obzira na vrstu presatka. No, u bolesnika s presatkom HS zabilježene su veće vrijednosti izljeva u koljenu te bolje vrijednosti funkcionalnih testova koljena. Isti omjeri navednih vrijednosti nađeni su i nakon razdoblja od 12 mjeseci praćenja bolesnika u skupini ACS.

Skupina Placebo

Nakon vremenskog razdoblja praćenja od 6 mjeseci u bolesnika u skupini Placebo izmjerene vrijednosti izljeva u koljenu i funkcionalnih testova koljena bile su jednake bez obzira na vrstu presatka. No, u bolesnika s presatkom HS nađena je veća stabilnost i opseg pokretljivosti koljena. Isti omjeri navednih vrijednosti nađeni su i nadalje nakon 12 mjeseci praćenja bolesnika u skupini placebo.

4.5. Sigurnost operacijskog liječenja s obzirom na zdravstveno stanje bolesnika

- broj nepovoljnih događaja

Sve su unutarzglobne injekcije bolesnici dobro podnijeli. Osjećaj subjektivne neugode bio je blag ili umjeren u obliku blaže boli ili osjećaja pritiska odmah poslije injekcije. Ta bi neugoda nestala za nekoliko sati bez trajnih posljedica. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti neželjenih nuspojova između bolesnika skupine ACS i skupine Placebo. Nije bilo nijedne infekcije ili pak druge teže nuspojave povezane s medicinskim proizvodom primjenjivanim u studiji.

5. RASPRAVA

Napredak u ispitivanju molekularne i stanične biologije sve više utječe na kliničku praksu u koštano-zglobnoj kirurgiji. U novije vrijeme biološki bazirani terapijski pripravci vrlo su obećavajući u poboljšanju liječenja mnogih ortopedskih bolesti i ozljeda. U postupku rekonstrukcije LCA svojim djelovanjem utječu na mehanizme procesa nastanka upale i širenja koštanog tunela. Stoga su inhibicija kataboličkih citokina, lokalna primjena autolognih anabolnih faktora rasta, ili oboje zajedno, logičan obećavajući izbor liječenja.

Autologni kondicionirani serum (ACS) proizveden je iz bolesnikove vlastite krvi i može se vrlo lako koristiti u liječenju. Učinkovitost liječenja ACS-om dokazana je u nedavno objavljenim randomiziranim kontroliranim studijama liječenja osteoartritisa (78,108,116) te u randomiziranim kontroliranim studijama (RCT) u vezi s liječenjem lumbalne kompresivne radikulopatije (9). Rezultati kontroliranih kliničkih studija na konjima nesumnjivo upućuju na pozitivan utjecaj ACS-a u liječenju osteoartritisa. Efekt liječenja ne odnosi se samo na modificiranje tijeka bolesti, već ima djelovanje na klinička i histološka poboljšanja kod osteoartritisom oštećenih zglobova.

ACS je karakteriziran povećanom akumulacijom protuupalnih citokina i faktora rasta u serumu. Nakon terapijske uporabe taj biološki agens ima utjecaj na modifikaciju simptoma i mogući učinak na promjenu tijeka bolesti. Povezano s time predstavlja obećavajući novi način u liječenju mnogih ortopedskih bolesti i ozljeda. Razumjevanje djelovanja ACS-a osniva se ponajprije na biološkom djelovanju, a ne samo na čistom mehaničkom shvaćanju patologije bolesti i ozljeda koštano-zglobnog sustava. Zbog autologne prirode liječenja te fizioloških razina citokina i faktora rasta koje se postižu njegovom primjenom, omjer rizika i dobiti u liječenju ACS-om je povoljan. (8,9,17,31,32,34,40,46,78,89,108,114,115)

Ovo istraživanje provedeno je kao randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana studija s ukupnim vremenskim razdobljem praćenja svih bolesnika od gotovo dvije godine. Željeli smo ispitati koliki je utjecaj primjene ACS-a na smanjenje širenja koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba, u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom.

Postoje mnoga potencijalna biološka objašnjenja za širenje koštanog tunela. (3,6,10,13,30,33,37,55,65,82) Biološki model poticanja osteolize i širenja tunela može biti uzrokovan uporabom tkiva davateljeva presatka, čime se potiče citokinima posredovana nespecifična upalna reakcija. Uzrokom može biti prodor sinovijalne tekućine u koštani tunel (eng. synovial bathing effect). Uzrok može biti i povećanje koncentracije citokina koje, kao posljedica neželjenog unutarzglobnog unosa otrovnih tvari poput etilena, metala ili oksida, uslijed upotrebe dezinficijensa i instrumenata tijekom operacijske rekonstrukcije LCA. (30,33,37,52,60,120)

Webster i suradnici (107) pretpostavili su da je uloga koštanih dijelova rabljenih kod presatka BTB otpuštanje osteoinduktivnih koštanih morfogenih proteina (BMP) u koštanom tunelu.(107)

Martinek i suradnici (72) te Mihelić i suradnici (76) objavili su da dodatak BMP-a pridonosi boljem tetivno-koštanom cijeljenju u eksperimentalnim životinjskim studijama.(72,76)

Kohno i suradnici (63) su na eksperimentu na zečevima primijetili fibrozno uraščivanje tetivnog presatka u stijenku tunela kosti nakon rekonstrukcije LCA. Opisali su i daljnje remodeliranje tunela. Fibroblast (FGF-2) i vaskularni faktor rasta (VEGF) nađeni su u visokoj koncentraciji u području kontakta tetive s koštanim tunelom u prvome tjednu uraštanja presatka. Nisu bili prisutni u istoj regiji i u dvanaestom tjednu. Stoga je na osnovi tih rezultata zaključeno da FGF-2 i VEGF pridonose fibroznoj integraciji između tetiva i kosti za vrijeme rane poslijoeperacijske faze.(63) Te rane faze cijeljenja na tetivno-koštanoj granici mogu biti

važne u kontroli procesa urašćivanja presatka nakon operacijske rekonstrukcije LCA u čovjeka, kao što je to uočeno u životinjskim modelima.(76)

Najistaknutiji čimbenik koji pridonosi širenju koštanog tunela je izbor vrste presatka. Širenje koštanog tunela nađeno je češće nakon operacijske rekonstrukcije LCA tetivnim presatkom.(37,65,107,112,120) S druge pak strane Zysk i suradnici (119) objavili su da su istraživanjem došli do suprotnih rezultata. Oni su zaključili da vrsta presatka nema utjecaj na razliku u širenju koštanog tunela.(119) Clatworthy i suradnici (19) našli su prosječno povećanje širine koštanog tunela femura u skupini bolesnika s presatkom HS od 100,4%, u usporedbi sa smanjenjem od 25% u skupini bolesnika s presatkom BTB. U radu je širenje tibijalnog tunela u skupini bolesnika s presatkom HS iznosilo 73,9%, u usporedbi sa smanjenjem promjera tunela od 2,1% u bolesnika s presatkom BTB. Iz ovih radova se može zaključiti da upotrebom presatka BTB do širenja koštanog tunela možda neće doći.(19,65,107)

Širenje koštanog tunela otežava religamentoplastiku u slučaju kada se mora ponovno rekonstruirati LCA.(102,105) Ponekad se proširени tuneli moraju prvo ispuniti koštanim tkivom prije nego se stavi novi presadak. Operacijsko popunjavanje tunela koštanim presatkom (spongioplastika) zahtijeva vrijeme zbog pregradnje presatka, što pretpostavlja odgodu nove rekonstrukcije LCA za nekoliko mjeseci. To omogućava boranje novog tunela u drugom položaju, prikladnom za novi LCA. Sličan ishod je mogući ako „stari“ proširени tunel ponovno želimo iskoristiti za umetanje novoga presatka uz upotrebu drugačije tehnike njegove fikascije. Proširени tuneli mijenjaju smjer presatka i njegova anatomska hvatišta unutar koljenskog zgloba te utječu na biomehaniku koljena. Sve to utječe na mogućnost pojave labavosti koljenskog zgloba te budući povećani rizik nastanka novih ozljeda anatomskih struktura koljena, posebno meniska i hrskavice. Zbog ssvega navedenog, važno je

izbjeći širenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije LCA. Daljnje bi se studije trebale usmjeriti prema istraživanju mogućnosti izbjegavanja toga fenomena.

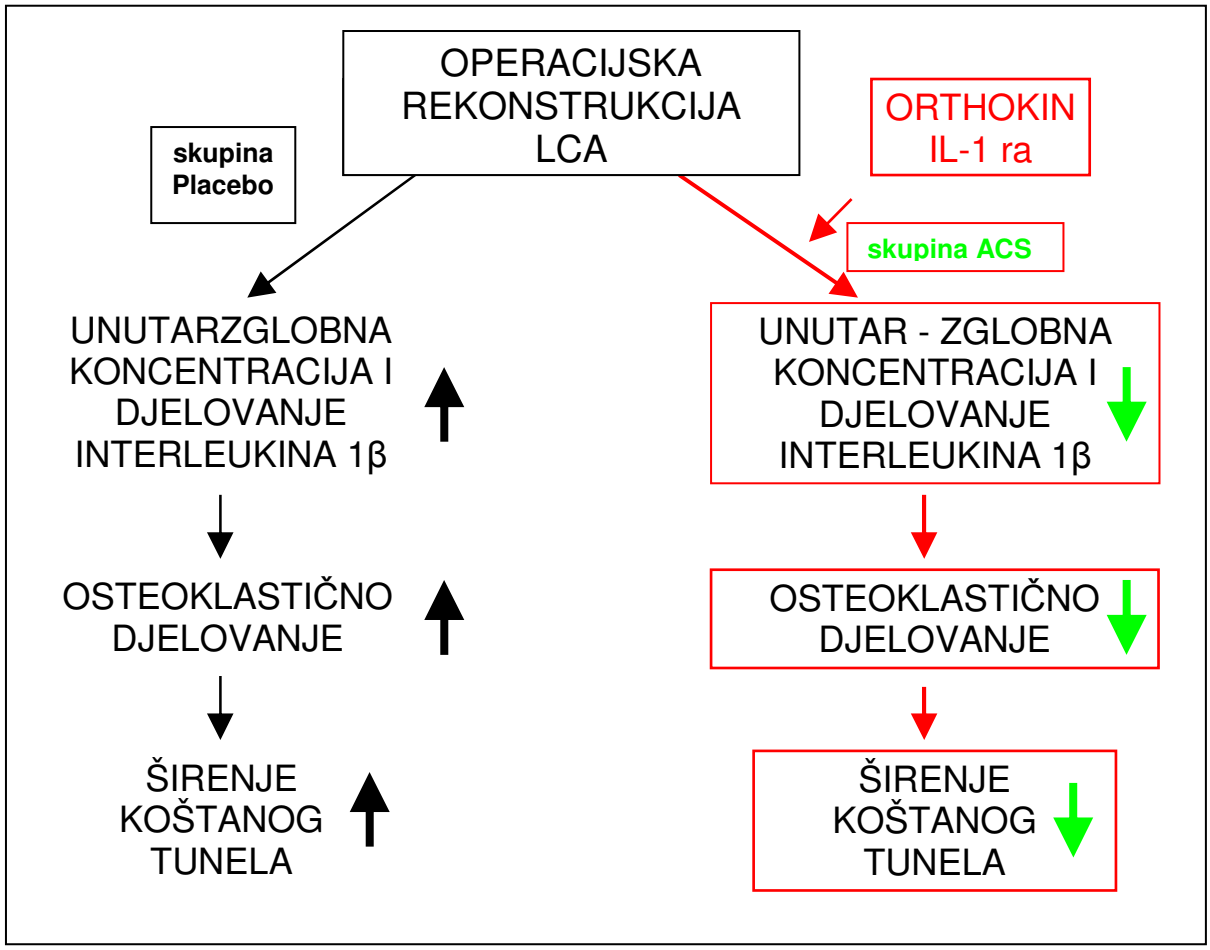
Rezultati istraživanja u ovoj studiji pokazali su da je proširenje tibijalnog koštanog tunela u odnosu na vrstu liječenja bio znatno niže u bolesnika skupine ACS i to prigodom svih mjerenja tijekom razdoblja praćenja bolesnika. Prijeoperacijska labavost koljenskog zgloba bitno se poboljšala nakon operacije rekonstrukcije LCA, i u bolesnika skupine ACS i u bolesnika skupine Placebo. No, tijekom razdoblja praćenja nije nađena značajna razlika između skupina bolesnika liječenih ACS-om ili placebom. Jedan od većih dilema operatera je da li širenje koštanog tunela može dovesti do naknadne ligamentarne labavosti koljena. Međutim, u ovom istraživanju, kao i u ostalim studijama (19,33,37,38,71,82,94,97,112,120), vrijednosti labavosti koljena nisu bile značajne. U ovoj studiji, u šestom mjesecu poslije operacije, oko 60 do 65 % od svih liječenih bolesnika imalo je klinički nalaz čvrstog koljena. U toj skupini, u 46% bolesnika rezultat testa prednjeg pomaka tibije bio je Lachman 0, te u 54% Lachman +. Istovremeno, u istoj je skupini u 72% bolesnika test tibijalne anterolateralne subluksacije bio Pivot shift 0, te u 28% Pivot shift + (klizni). U dvanaestom mjesecu poslije operacije 69 % bolesnika iz skupine ACS i 62% njih iz skupine Placebo ocjenilo je zglob čvrstim.

Bez obzira na etiologiju, svi dosadašnji dokazi pokazuju da širenje koštanog tunela ne utječe na funkciju koljena, ligamentarnu labavost i porast učestalosti lošeg poslijoperacijskog rezultata liječenja.

U ovom smo istraživanju uočili postojanje povezanosti između širenja tibijalnog tunela i povećane koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini koljenskog zgloba nakon operacijske rakonstrukcije LCA.

Desetog poslijeoperacijskog dana razlika vrijednosti koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini između dviju skupina bolesnika liječenih ACS-om i placebom bila je statistički značajna (ACS u odnosu na skupinu placebo p=0.038).

To pokazuje da su ti biološki medijatori vjerojatno uključeni u patogenezu širenja koštanog tunela. (Slika 21.)



Slika 21. Ishod studije. Tijekom i poslije operacijskog rekonstrukcije LCA bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. Prvu, skupinu ACS činili su bolesnici koji su bili liječeni medicinskim proizvodom Orthokinom. Drugu, kontrolnu skupinu činili su bolesnici koji su dobivali placebo. Mjerili smo korelaciju razine IL-1β i širina tunela na kondilu tibije u trima različitim vremenskim razdobljima nakon operacije.

Međutim, u studiji nije nađena značajna razlika između vrijednosti koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini koljenskog zgloba bolesnika s presatkom HS i onih s presatkom BTB. Desetog poslijeoperacijskog dana srednja vrijednost koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini koljenskog zgloba u bolesnika skupine ACS s presatkom HS iznosila je 3,04 pg/l, te 3,77 pg/ml u bolesnika iste skupine s presatkom BTB. Istovremeno, ta je vrijednost u bolesnika skupine Placebo s presatkom HS iznosila 16,54 pg/l, te 15,45 pg/ml u bolesnika iste skupine s presatkom BTB. Takav rezultat upućuje na to da postoji sličan biološki odgovor za obje vrste presadaka iskorištenih za rekonstrukciju LCA koljenskog zgloba. I uz to, specifičan zaštitni hondroprotektivni utjecaj ACS-a na zglobnu hrskavicu u ovoj studiji nije ispitivan, ali je poznat iz dosadašnjih radova.(78,108)

Apsolutne poslijeoperacijske vrijednosti Upitnika WOMAC i većine čimbenika Upitnika IKDC 2000 pokazuju da su bolesnici liječeni ACS-om brže i postizali bolje funkcionalne rezultate, u usporedbi s onima liječenima placebom. U 6 i 12 mjesecu poslije operacije, pojedinačni rezultati prema upitniku WOMAC bili su značajno smanjeni u objema skupinama ($p<0.001$), s najnižim rezultatom za bol i najvećim smanjenjem u bolesnika iz skupine ACS. Ovim ispitivanjem smo dokazali da je liječenje s ACS-om rezultiralo statistički značajnijim poboljšanjem funkcionalng statusa bolesnika prema pojedinačnim rezultatima upitnika WOMAC. To se odnosi na izljev u koljenu, u vremenskom razdoblju praćenja od šest mjeseci poslije operacije. U skupini ACS 70% bolesnika bilo je bez izljeva, 30% je imalo slabi izljev, nasuprot 35% bolesnika bez izljeva, te 64 % njih sa slabim izljevom u skupini placebo. Isto vrijedi i za rezultate ispitivanja ograničenja kretnji koljena u vremenskom razdoblju praćenja od dvanaest mjeseci nakon operacije (ACS u odnosu na skupinu placebo p=0,047). Prema upitniku IKDC 2000 - subjektivne procjene koljena, bolesnici liječeni ACS-om, u usporedbi s onima iz skupine Placebo, stalno su pokazivali veće poboljšanje prema gotovo svim parametrima ocjenjivanja, osim u pitanju podizanje sa stolca nakon šest mjeseci te u pitanju

blokiranog koljena nakon dvanaest mjeseci. Prema upitniku IKDC 2000 - klinički pregled i kirurška dokumentacija, u šestom i dvanaestom mjesecu nakon operacije, u skupini bolesnika liječenih ACS-om postojale su značajno niže razine vrijednosti izljeva u koljenu te manje subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka u odnosu na skupinu bolesnika s primjenom placeba. Znatno više bolesnika iz skupine ACS imalo je bolje rezultate funkcionalnih testova i postizali su više od 90% vrijednosti testa skoka na operiranoj nozi, u usporedbi s vrijednostima toga testa provedenog sa zdravom nogom. Ostala mjerenja bila su vrlo slična. Nije bilo razlike pri ispitivanju labavosti koljena.

Iz navedenog se može zaključiti da postoji povoljan biološki utjecaj liječenjem s ACS-om nakon operacijske rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba. Temeljem rezultata čimbenika prema upitniku WOMAC može se uočiti da je u ovoj studiji psihološki utjecaj placeba na poboljšanje kliničkog stanja bolesnika visok. S obzirom na sve pojedinačne rezultate WOMAC i opći rezultat WOMAC većina je razlika između dviju skupina bolesnika bila vrlo mala. Na temelju osnovnog indeksa WOMAC, razlika u rezultatima skupine ACS u odnosu na skupinu Placebo iznosila je 71% u odnosu na 61% nakon 6 mjeseci, te 89% u odnosu 79% nakon 12 mjeseci te nije bila statistički značajna. Taj je psihološki utjecaj placeba usporediv sa sličnima objavljenima u ostalim studijama koje su ispitivale utjecaj različitih oralnih i unutarzglobnih primjena lijeka.(116)

Nismo našli značajnu povezanost širenja koštanog tunela s kliničkim rezultatima labavosti koljenskog zgloba nakon kirurške rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba bilo da je rabljen presadak HS ili BTB. Širenje koštanog tunela nije bilo u značajnoj uzajamnoj vezi s kliničkim nalazima upitnika WOMAC i IKDC 2000, vrijednostima izljeva i opsega pokretljivosti koljena. Na osnovi dostupne literature (8,21,57,63,108) i vlastitih rezultata ovog istraživanja, nove biotehnologije, uključujući gensku terapiju te tkivni inženjering, mogu pružati korisne

terapijske postupke kako bi se unaprijedilo biološko cijeljenje nakon rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba.

6. ZAKLJUČAK

Etiologija širenja koštanog tunela nakon kirurške rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba uzrokovana je mnogim čimbenicima. Posljedica toga je veći ili manji instabilitet navedenog zgloba. Zbog toga je vrlo važno da prevenciju nastanka širenja koštanog tunela mora razumjeti sam kirurg. Naime, on je taj koji može unaprijediti kiruršku tehniku i režim poslijeoperacijske fizikalne terapije. Sve je to povezano sa željom da se postigne što bolji poslijeoperacijski rezultat liječenja te spriječi eventualna potreba operacijske religamentoplastike LCA zbog moguće labavosti koljena uzrokovane širenjem tunela.

Ovim smo istraživanjem dokazali statistički značajno smanjenje širenja koštanog tunela i poboljšanje vrijednosti pojedinačnog rezultata upitnika WOMAC za poslijeoperacijsku stabilnost koljena. Navedeno pokazuje da bolesnici liječeni ACS-om jasno potiču biološki odgovor različit od bolesnika liječenih placebom. Navedeni povoljan biološki učinak na dokumentirane neželjene simptome širenja koštanog tunela, nastale nakon kirurške rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba otvaraju mogućnost daljnjih ispitivanja djelovanja ACS-a na cijeljenje tkiva.

Liječenje ACS-om osniva se na primjeni autolognog seruma, bogatog mješavinom različitih sastojaka. Pri tome se mogu očekivati povišene razine različitih drugih korisnih citokina. Sve to pokazuje da na rezultat liječenja mogu utjecati i drugi citokini, a ne samo IL- 1 koji smo mi ispitivali.

7. SAŽETAK

Upalni citokini imaju ulogu u smislu procesa proširenja koštanog tunela nakon rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskoga zgloba. Autologni kondicionirani serum (ACS) sadrži endogene upalne citokine uključujući IL-1ra i različite faktore rasta. Cilj ove studije bio je utvrditi može li unutarzglobna primjena ACS-a utjecati na osteoklastično djelovanje pridonoseći ranijem i bržem urastanju presatka prednje ukrižene sveze i na taj način smanjenju labavosti koljenskog zgloba i boljem poslijeoperacijskom rezultatu.

U prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji liječeno je 62 bolesnika u dvije skupine. U skupini bolesnika koji su dobivali ACS (skupina ACS) bilo je 31 bolesnika. U skupini bolesnika koji su dobivali placebo (skupina Placebo) bilo je 31 bolesnika. Vremensko razdoblje praćenja bilo je godinu dana nakon kirurške rekonstrukcije prednje ukrižene sveze, Širina koštanog tunela mjerena je na CT snimkama. Ocjenjivanje funkcionalnog statusa bolesnika učinjeno je prema upitnicima WOMAC i IKDC 2000. Uspoređivali smo razinu i dinamiku koncentracija IL-1β u sinovijalnoj tekućini i istraživali odnos razina IL-1β u trima različitim poslijeoperacijskim razdobljima.

Proširenje koštanog tunela u prvoj je godini bilo manje u skupini ACS, nego u skupini Placebo. U šestom mjesecu poslije operacije u bolesnika s presatkom tetiva hamstrings muskulature (HS) odnos rezultata skupine ACS nasuprot onih u skupini Placebo iznosio je p=0.032 (skupina ACS 9.26 vs. skupina Placebo 10.95), te p=0.048 nakon 12 mjeseci (skupina ACS 9.46 vs. skupina Placebo 11.34). U skupini bolesnika s presatkom patelarnog ligamenta (BTB) taj je odnos u šestom mjesecu poslije operacije iznosio p=0.061 (skupina ACS 10.83 vs. skupina Placebo 11.43), te p=0.001 nakon dvanaest mjeseci (skupina ACS 11.22 vs. skupina Placebo 12,59). Klinički funkcionalni status (WOMAC, IKDC 2000) bio je bolji u bolesnika liječenih primjenom ACS-a. U 6 i 12 mjesecu poslije operacije, pojedinačni

rezultati prema upitniku WOMAC bili su značajno smanjeni u objema skupinama ($p<0.001$), s najnižim rezultatom za bol (nakon 6 mjeseci - skupina ACS 0.91 vs. skupina Placebo 1.29; nakon 12 mjeseci skupina ACS 0.37 vs. skupina Placebo 0.54) i najvećim smanjenjem u bolesnika iz skupine ACS. Prema pojedinačnom rezultatu upitnika WOMAC razlika vrijednosti za ograničenje kretnji koljenskoga zgloba između obih skupina bila je statistički značajna nakon dvanaest mjeseci i iznosila je $p=0,047$ (skupina ACS 0.34 vs. skupina Placebo 0.92). Na temelju osnovnog indeksa WOMAC, razlika rezultata skupine ACS u odnosu na skupinu Placebo iznosila je 71% u odnosu na 61% nakon 6 mjeseci, te 89% u odnosu 79% nakon 12 mjeseci te nije bila statistički značajna. Prema upitniku IKDC 2000 - subjektivne procjene koljena, bolesnici liječeni ACS-om, u usporedbi s onima iz skupine Placebo, stalno su pokazivali veće poboljšanje prema gotovo svim parametrima ocjenjivanja (nakon 6 mjeseci - skupina ACS 61.76 vs. skupina Placebo 56.08; nakon 12 mjeseci skupina ACS 75.54 vs. skupina Placebo 71.54), osim u pitanju podizanje sa stolca nakon šest mjeseci te u pitanju blokiranog koljena nakon dvanaest mjeseci. Prema upitniku IKDC 2000 - klinički pregled i kirurška dokumentacija, u šestom i dvanaestom mjesecu nakon operacije, u skupini bolesnika liječenih ACS-om postojale su značajno niže razine vrijednosti izljeva u koljenu te manje subjektivnih tegoba s mjesta uzimanja presatka u odnosu na skupinu s primjenom placeba. Znatno više bolesnika iz skupine ACS imalo je bolje rezultate funkcionalnih testova i postizali su više od 90% vrijednosti testa skoka na operiranoj nozi, u usporedbi s vrijednostima toga testa provedenog sa zdravom nogom. Ostala mjerenja bila su vrlo slična. Nije bilo razlike pri ispitivanju labavosti koljena. Sniženje koncentracije IL-1β u sinovijalnoj tekućini bilo je izrazitije u skupini ACS i desetog dana je bilo statistički značajno (skupina ACS 3.4066 pg/ml vs. skupina Placebo 15,9944 pg/ml; $p=0.038$).

Ovim istraživanjem dokazali smo da unutarzglobna primjena ACS-a može djelovati u smislu smanjenja proširenja koštanog tunela nakon rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskoga zgloba što može bitno utjecati na bolji poslijeoperacijski rezultat.

8. SUMMARY

Pro-inflammatory cytokines play a role in the bone tunnel widening after ACL reconstructive surgery. A new treatment option is to administer Autologous Conditioned Serum (ACS) containing endogenous anti-inflammatory cytokines including IL-1Ra and several growth factors. The purpose of this trial was to establish whether the osteoclastic effect could be affected by intra-articular application of ACS, thus resulting in a potential decrease of knee laxity and representing a better postoperative outcome.

In a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with two parallel groups, 62 patients were treated. Bone tunnel width was measured by CT-scans, whereas the clinical efficacy was assessed by patient administered outcome instruments (WOMAC, IKDC 2000) up to two years following the ACL-reconstruction in patients receiving ACS (Group ACS) or Placebo (Group Placebo. We compared the levels and dynamics of IL-1β concentrations in the synovial liquid and examined the correlation between the levels of IL-1β in three different post-operative periods.

Bone tunnel dilatation in the first year was lower in Group ACS than in Group B . The clinical outcome (WOMAC, IKDC 2000) was consistently better in patients treated with ACS at all data points and outcome parameters and statistically significant in the WOMAC subscale stiffness after 1 year (p=0,047). The decrease of the IL-1β synovial fluid concentration appeared more pronounced in the ACS Group and values were statistically significant lower in the ACS Group at day 10 (p=0.038).

The intraarticular application of ACS tends to result in a decrease of widening of the bone tunnel after ACL reconstructive surgery and could influence on a better postoperative result.

9. LITERATURA

1. Aglietti P, Buzzi R, Anchetti PM, Giron F. Arthroscopically assisted semitendinosus and gracilis tendons for anterior cruciate ligament injures in athletes. Am J Sports Med 1996;24:726-731
2. Aglietti P, Buzzi R, Zaccherotti G, De Blasé P. Pattelar tendon versus doubled semitendinosus and gracilis tendons for anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med 1994;22:211-218
3. Al- Saffar N, Revell PA. Pathology of the bone implant interface. J Long Term Eff Med Implants 1999; 9:319-347
4. Arend WP. Intleukin-1 receptor antagonist. Adv Immunol 1993;54:167-227
5. Athanasiou KL, Niederauer GG, Agrawal C.M. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical application of polylactic/polyglycolic acid copolymers. Biomaterials 1996;17:93-102
6. Barber FA, Spruill B, Sheluga M. The effect of outlet fixation on tunnel widening. Arthroscopy 2003;19:485-492
7. Baumfeld JA, Diduch DR, Rubino LJ, Hart JA, Miller MD, Barr MS, Hart JM. Tunnel widening following anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring autograft: a comparison between double cross-pin and suspensory graft fixation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008;16:1108-13
8. Becker C, Heidersdorf S, Drewlo S, de Rodriguez SZ, Kramer J, Willburger RE. Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: an investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study. Spine 2007;32:1803-1808
9. Becker CR, Johnson T, Graser A. The editor preface. Eur J Radiol 2008;68:361.

10. Berg EE, Pollard ME, Kang Q. Interarticular bone tunnel healing. Arthroscopy 2001;17:189-195
11. Bettinger DA, Pellicane JV, Tarry WC. The role of inflammatory cytokines in wound healing: accelerated healing in endotoxin-resistant mice. J Trauma 1994;36:810-814.
12. Brand J Jr, Weiler A, Caborn DN, Brown CH Jr, Johnson DL. Graft fixation in cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med 2000;28:761-74
13. Cameron M et al., The natural history of the anterior ligament-deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratan sulfate concentrations. Am J Sports Med 1997;25:751-754
14. Cameron ML, Fu FH, Paessler HH, Schneider M, Evans CH. Synovial fluid cytokine concentrations as possible prognostic indicators in the ACL-deficient knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1994; 2:38-44
15. Chen CH, Chen WJ, Shih CH, Chou SW. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction with periosteum-enveloping hamstring tendon graft. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008; DOI 10.1007/s00264-008-0628-6
16. Cheung HY, Lau KT Thermal properties of Silk/Poly(LactoAcid) Bio composite, Experimental Analysis of Nano and Engineering Materials and Structures, Proceedings of the 13th International Conference on Experimental Mechanics, Alexandroupolis, Grčka, 2007
17. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. J Rheumatol 2005;32:1317-1323
18. Cipolla M, Scala A, Gianni E et al. Different patterns of meniscal tears in acute anterior cruciate ligament (ACL) ruptures and in chronic ACL-deficient knees. Classification, staging and timing of treatment. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1995; 3:130-4

19. Clatworthy MG, Annear P, Bulow JU, Bartlett RJ. Tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction: prospective evaluation of hamstring and patella tendon grafts. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1999;7:138-145
20. Clemens TL, Chernausek SD. Genetic strategies for elucidating insulin-like growth factor action in bone.Growth Horm IGF Res 2004;14:195-9
21. Darabos N, Haspl-Hundric Z, Haspl M, Markotic A, Darabos A, Moser C. Correlation between synovial fluid and serum IL-1beta levels after ACL surgery-preliminary report. Int Orthop 2008; DOI 10.1007/s00264-008-0649-1
22. DeAngelis JP, Fulkerson JP.Quadriceps tendon--a reliable alternative for reconstruction of the anterior cruciate ligament. Clin Sports Med 2007;26 :587-96
23. Dinarello CA Blocking interleukin-1 receptors. Int J Clin Lab Res 1994;24:61-79
24. Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL 1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. Immunol Today 1991;12:404-410
25. Dinarello CA. Interleukin-1. Rev Infect Dis 1984;6:51-95
26. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. FASEB J 1994;8:1314-1325
27. Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. N Engl J Med 2001;343:732-734
28. Djapic T, Kusec V, Jelic M, Vukicevic S, Pecina M. Compressed homologous cancellous bone and bone morphogenetic protein (BMP)-7 or bone marrow accelerate healing of long-bone critical defects. Int Orthop 2003;27:326-30
29. Doral MN, Leblebicioglu G, Atay OA, Baydar ML, Tetik O, Atik S. Arthroscopy-assisted anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon or hamstring autografts. Bull Hosp Jt Dis 2000;59:81-7

30. Dyer CR, Elrod BF. Tibial and femoral bone tunnel enlargement following allograft replacement of the anterior cruciate ligament. Arhroscopy 1995;11:352-354
31. Evans CH, Gouze JN, Gouze E, Robbins PD, Ghivizzani SC. Osteoarthritis gene therapy. Gene Ther 2004;11:379-389
32. Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Wasko MC, Tomaino MM, Kang R, et., al. Gene transfer to human joints: Progress toward a gene therapy of arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005.
33. Fahey M, Indelicato PA. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament replacement. Am J Sports Med 1994;22:410-414
34. Fernandes J, Tardif G, Martel-Pelletier J, Lascau-Coman V, Dupuis M, Moldovan F, et., al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. Am J Pathol 1999;154:1159-1169
35. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritsis pathophysiology. Biorheology 2002; 39: 237-46
36. Ferretti A, Conteduca F, De Carli A ET al. Osteoarthritis of the knee after ACL reconstruction. Int Orthop 1991;15:367-71
37. Fink C, Zapp M, Benedetto KP, Hackl W, Hoser C, Rieger M. Tibial tunnel enlargement following anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon autograft. Athroscopy 2001;17:138-143
38. Fink C et al. Bone tunnel widening following ACL reconstruction - a point of concern and curiosity. ACL study meeting, Rhodes, Greece, 2000.
39. Frank C, Amiel D, Woo SL-Y. Normal ligament properties and ligament healing. Clin Orthop Realt Res 1985;196:15-25

40. Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH, McIlwraith CW. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. Gene Ther 2002;9:12-20
41. Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of Autologous Conditioned Serum Using an Experimental Model of Equine Osteoarthritis. AAEP Proceedings 2005;51:374-37
42. Goldring MB.5 Anticytokine therapy for osteoarthritis. Expert Opin Biol Ther 2001;11:817-829
43. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: The role of Cytokines.Currennt Reumathology Reports 2000;2:459-465
44. Goradia VK, Grana WA. A comparison of outcomes at 2 to 6 years after acute and chronic anterior cruciate ligament reconstructions using hamstring tendon grafts. Arthroscopy 2001;17:383-392
45. Granowitz EV, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 Receptor antagonist competitevely inhibits the binding of interleukin-1 to the type II intereleukin-1 receptor. The Journal of Biol Chem 1991;266:14147-14150
46. Hallegua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. Ann Rheum Dis 2002;61:960-7
47. Hamner DL, Brown CH Jr, Steiner ME, Hecker AT, Hayes WC. Hamstring tendon graft for reconstruction of the anterior cruciate ligament: biomechanical evaluation of the use of multiple strands and tensioning techniques. J Bone Joint Surg Am 1999;81:549-557
48. Harris NL, Indelicato PA, Bloomberg MS, Meister K, Wheeler DL.Radiographic and histologic analysis of the tibial tunnel after allograft anterior cruciate ligament reconstruction in goats. Am J Sports Med. 2002;30:368-73

49. Hefti FL, Kress A, Fasel J. Healing of the transected anterior cruciate ligament in rabbit. J Bone Joint Surg Am 1991;73:373-383
50. Hoffmann F, Friebel H, Schiller M. The semitendinosus tendon and replacement for the anterior cruciate ligament. Zentralbi Chir 1998;123:994-1001
51. Hoher J, Livesay GA, Ma CB, Withrow JD, Fu FH, Woo SL. Hamstring graft motion in the femoral bone tunnel when using titanium button/polyester tape fixation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1999;7:215-219
52. Hoher J, Moller HD, Fu F. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction: fact or fiction? Knee Surg.Sports Traumatol Arthrosc 1998;6:231-240
53. Hsu CJ, Hsu HC, Jim YF. A radiological study after anterior cruciate ligament reconstruction. J Chin Med Assoc 2003;66:160-5
54. Hundric-Haspl Z, Pecina M, Haspl M, Tomicic M, Jukic M. Plasma Cytokines as Markers of Aseptic Prosthesis Loosening. Clin Orthop Relat Res. 2006; 453:299-304
55. Ishibashi Y Rudy TW, Livesay GA, Stone JD, Fu FH, Woo SL-Y. The effect of anterior cruciate ligament graft site at the tibia on knee stability: evaluation using a robotic testing system. Arthroscopy 1997;13(2):177-182
56. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. MEF, Zagreb, 1989
57. Jacobs JJ et al. Osteolysis: basic science. Clin Orthop 2001;393:71-77
58. Jansson KA; Harilainen A, Sndelin J, Karjaleinen PT, Aronen HJ, Tallrith K. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring autograft and endobutton fixation technique. A clinical, radiographic and magnetic resonance imaging study with 2 years follow up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1999;7:290-295
59. Katabi M, Djian P, Christel P.Anterior cruciate ligament reconstruction: patellar tendon autograft versus four-strand hamstring tendon autografts. A comparative study at one year follow-up. Rev Chir Orthop 2002; 88: 139-48

60. Kazunori I, Uchiyama E, Hiroshi I. Intrarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee, The knee 2003;10:93-96
61. Kero K, Bojanić-Glavica B. Statistički modeli i metode - odabrana poglavlja. FOI, Varaždin, 2003.
62. Keros P, Pećina M. Funkcijska anatomija lokomotornog sustava, Naklada Ljevak, Zagreb, 2006.
63. Kohno T, Ishibashi Y, Tsuda E, Kusumi T, Tanaka M, Toh S. Immunohistochemical demonstration of growth factors at the tendon-bone interface in anterior cruciate ligament reconstruction using a rabbit model. J Orthop Sci 2007;12:67-73
64. Koržinek K i sur., Artroskopija koljena, ramena i gležnja, Medicinska naklada, Zagreb, 2003.
65. L`insalata JC, Klatt B, Fu FH, Harner CD. Tunnel expansion following anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison of hamstring and patellar tendon autografts, Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1997;5:234-238
66. Logan M, Williams A, Myers P. Is bone tunnel osseointegration in hamstring tendon autograft anterior cruciate ligament reconstruction important? Arthroscopy 2003;19:1-3
67. Lyscholm J, Gillquist J. Evaluation of the ligament surgery results with special emphasis on use of scoring scale.Am J Sports Med 1982;10:150-4
68. Maeda A, Shino K, Horibe S, Nakata K, Buccafusca G. Anterior cruciate ligament reconstruction with multistranded autogenous semitendinosus tendon. Am J Sports Med 1996;24:504-509
69. Manologas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. N Eng J Med 1999;332: 305-311

70. Marder RA, Raskind JR, Carroll M. Prospective evaluation of artroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. Pattelar tendon versus semitendinosus and gracilis tendons. Am J Sports Med 1991;19:478-484
71. Marks P, Cameron M .Inflammatory cytokine profiles correlate with the degree of chondrosis in the chronic anterior cruciate ligament deficient knee. ACL study meeting, Rhodes, Greece, 2000.
72. Martinek V, Latterman C, Usas A, Abramowitch S, Woo SL, Fu FH, Huard J Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein-2 gene transfer: a histological and biomechanical study.J Bone Joint Surg Am 2002; 84:1123-31
73. McGuire DA et al. Bioapsorbable interference screws for graft fixation in anterior cruciate ligamenent reconstruction. Arthroscopy 1999;15(5):463-473
74. Meijer H et al. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction, Inflamm Res 2003;404-407
75. Meystre JL, Valloton J, Benvenuti JF. Double semitendinosus anterior cruciate ligament reconstruction: 10 years results. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.1998;6:76-81
76. Mihelic R, Pecina M, Jelic M, Zoricic S, Kusec, V, Simic P, Bobinac D, Lah B, Legovic D, Vukicevic S. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. Am J Sports Med 2004;32:1619-25
77. Mohtadi N. Function after ACL Reconstruction: A Review. Clinical Journal of Sport Medicine 2008;18:105-106
78. Moser C, Jansen SA. Efficacy of Autologous Conditioned Serum (ACS-Orthokine) in Osteoarthritis of the Knee at Two Year Follow-up.The German Orthokine Osteoarthritis

Trial - GOAT- (ISRCTN: 71311752) Presentation at the Annual Meeting of The Osteoarthritis Research International (OARSI) 2007.

79. Muneta T, Sekiya I, Ogluchi T, Yagishita K, Yamamoto H, Shinomlya K. effects of aggressive early rehabilitation on the outcome of anterior cruciate ligament reconstruction with multistrand semitendinosus tendon. Int Orthop 1998;22:352-356
80. Muneta T, Sekiya I, Yagishita K, Ogluchi T, Yamamoto H, Shinomlya K. Two bundle reconstruction of the anterior cruciate ligament using semitendinosus tendon with endobuttons, operative technique and preliminary results. Arthroscopy 1999;15:618-624
81. Nakayama Y, Shirai Y, Narita T, Mori A Enlargement of bone tunnels after anterior cruciate ligament reconstruction. Nippon Ika Daigaku Zasshi 1998;65:377-81
82. Nebelung W, Becker R, Merkel M, Ropke M. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate reconstruction with Semitendinosus tendon using Endobutton fixation on the femoral side. Artroscopy 1998;14:810-881
83. Noojin FK, Barrett GR, Hartzog CW, Nash CR. Clinical comparison of intra-articular anterior cruciate ligament reconstruction using autogenus semitendinosus and gracilis tendons in men versus women. Am J Sports Med 2000;28:783-789
84. Noyes FR, Butler DL, Grood ES, Zernicke RF, Hefzy MS. Biomechanical analysis of human ligament grafts used in knee-ligament repairs and reconstructions. J Bone Joint Surg Am.1984;66:344-52
85. Otero AL, Hutcheson L. A comparison of the doubled semitendinosus /gracilis and central third of the patellar tendons autografts in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction.Arthroscopy 1993;9:143-148
86. Pagnani MJ, Warner JJ, O Brien SJ, Warren RF. Anatomic consideration s in harvesting the semitendinosus and gracilis tendons and technique of harvest. Am J Sports Med 1993;21:565-571

87. Pećina M i sur., Ortopedija, Naklada Ljevak, Zagreb, 2004.

88. Pećina M. Biomehanicka podloga klasifikacije nestabilnosti koljena. U Pecina M. Koljeno. Jumena, Zagreb 1982: 263-288

89. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, et., al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. Arthritis Rheum 1997;40:1012-1019

90. Pinczewski LA, Lyman J, Salmon LJ, Russell VJ, Roe J, Linklater J. A 10-year comparison of anterior cruciate ligament reconstructions with hamstring tendon and patellar tendon autograft: a controlled, prospective trial. Am J Sports Med 2007; 35: 564-74

91. Poutsiaka DD, Clark BD, Vannier E, Dinarello CA . Production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta by peripheral blood mononuclear cells is differentially regulated. Blood.1991;78:1275-1281

92. Rosier RN, O'Keefe RJ, Hicks DG The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. Clin Orthop Relat Res 1998;355:294-300

93. Santori N, Adriani E, Pederzini L. ACL reconstruction using quadriceps tendon. Orthopedics 2004;27:31-5

94. Segawa H, Omori G, Tomita S, Koga Y. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring tendons. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2001;9:86-91

95. Shelbourne KD, Gray T. Anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon graft followed by accelerated rehabilitation. A two- to nine-year fol-lowup. Am J Sports Med 1997;25:786-95

96. Siegel MG, Barber-Westin SD. Arthroscopic - assisted outpatient anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus and gracilis tendons. Arthroscopy 1998;14:268-277

97. Simonian PT, Erickson MS, Larson RV, O`Kane JW. Tunnel expansion after hamstring and after anterior cruciate ligament reconstruction with 1-incision Endo Button femoral fixation. Arthroscopy 2000;16:707-714

98. Simonian PT, Williams RJ, Deng XH, Wickiewicz TL, Warren RF. Hamstring and patellar tendon graft response to cyclical loading. Am J Knee Surg 1998;11:101-105

99. Smitz MA, Rouse LM,De Haven KE. The menagment of the menisceal tears in the ACL deficienced knees. Clin Sports Med 1996;15:573-93

100. Spicer DD, Blagg SE, Unwin AJ, Allum RL. Anterior knee symptoms after four-strand hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2000;8:286-289

101. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. In: Tegner Y, ed. Cruciate ligament injuries in the knee. Linkoping University Medical Dissertations, Linkoping, No.302,1985, p 39

102. Topliss C, Webb J. An audit of tunnel position in anterior cruciate ligament reconstruction. Knee 2001;8:59-63

103. Van der Berg WB. The role cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Rheumatol 1999;58:136-141

104. Van`t Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. Imunology 2001;103:255-261

105. Vergis a, Gilquist J. Graft failure in intra-articular anterior cruciate ligament reconstruction: a review of literature. Arthroscopy 1995;11:312-321

106. Volpi P and al. Anatomic reconstruction of the ACL in double tunnel technique with femoral Rigidfix using transtibial approach. Surgical Technique Atlas, DePuy Mytek, 2008.

107. Webster KE, Feller JA, Hameister KA. Bone tunnel enlargement following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomised comparison of hamstring and patellar tendon grafts with 2-year follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2001;9:86-91

108. Wehling P, Moser C, Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, Reinecke J. Autologous Conditioned Serum in the treatment of Orthopaedic diseases - The Orthokine Therapy. Biodrugs. 2007;21:223-232

109. Wheeless` Textbook of Orthopaedics, Duke Orthopaedics, 2008, URL: http://www.wheelessonline.com/

110. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. Clin Chem 1990;36:1269-1281

111. Wilk KE, Arrigo C, Andrews JR, Clancy WG. Rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction in the female athlete. J Athletic Training 1999;34:177-193

112. Williams RJ 3rd, Hyman J, Petrigliano F, Rozental T, Wickiewicz TL. Anterior cruciate ligament reconstruction with a four strand hamstrings tendon autograft, JBJS 2004;86:225-232

113. Wolfe F. Determinants of WOMAC function, pain and stiffness scores: evidence for the role of low back pain, symptom counts, fatigue and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. Rheumatology 1999, Vol 38, 355-361

114. Wright-Carpenter T, Klein P, Schaferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. Int J Sports Med. 2004;25:588-593

115. Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell HJ, Meijer H, Wehling P, Mir LM. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. Int J Sports Med. 2004;25:582-587

116. Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER , Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ, Zijl JA, Verbout AJ, Dhert WJ, Saris DB. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:498-505

117. Yunes M, Richmond JC, Engels EA, Pinczewski LA. Patellar versus hamstring tendons in anterior cruciate ligament reconstruction: a meta-analysis. Arthroscopy 2001;17:248-257

118. Zijl JA, Kleipool AE, Willems WJ. Comparison of tibial tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction using patellar tendon autograft or allograft. Am J Sports Med. 2000;28:547-51

119. Zysk SP, Fraunberger P, Veihelmann A, Dorger M, Kalteis T, Maier M, Pellengahr C, Refior HJ. Tunnel enlargement and changes in synovial fluid cytokine profile following anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon and hamstring tendon autografts.Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2004;12:98-103

120. Zysk SP, Kruger A, Baur A, Veihelman A, Refior HJ. Tripled semitendinosus anterior cruciate ligament reconstruction with Endobutton fixation.Acta Orthop Scand 2000;71:381-386

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Nikica Daraboš
Datum rođenja	6. lipanj 1970.
Nacionalnost	Hrvat
Bračno stanje	Oženjen, supruga Anela, dr.med., specijalist pedijatrije
Djeca	Dvoje, kćer Dora 12 g. i sin Marko 5 g.

OBRAZOVANJE

- Znanstveni poslijediplomski studij u području biomedicine i zdravstva, Doktorski studij: "Biomedicina i zdravstvo" 2003.- 2006.
- Diplomirao na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu 25.9.1995.godine. Ukupan prosjek ocjena studija 4,39.
- Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, 1989.-1995.
- I Gimnazija u Varaždinu 1984.-1988.
- VI Osnovna škola Varaždin 1976.-1984.

RADNO ISKUSTVO

- Zaposlenik Klinike za Traumatologiju, Sveučilište u Zagrebu od 2008.
- Specijalistički ispit - Ministarstvo zdravstva RH Zagreb, 2004.
- Specijalizacija Opće kirurgije za Opću bolnicu Varaždin, 2000.
- Liječnički pripravnički staž, Opća bolnica Varaždin 1995.-1997.
- Zaposlenik Opće bolnice Varaždin 1995.-2008.

STRUČNO USAVRŠAVANJE

. 2008. lipanj - OTC tečaj: unutarzglobni prijelomi koljena, Nica, Francuska

2008. ožujak - OTC stipendija, New York City, New York, SAD

2007. studeni - ESSKA stipendija, Milano, Italija

2007. rujena - OTC tečaj za predavače, Nica, Francuska

2007. veljača - AGA stipendija, Basel, Švicarska

2006. prosinac - AAF stipendija, Salzburg, Austrija

2006. listopad - Napredni tečaj iz artroskopske kirurgije, Opatija

2006. rujan - AIOD simpozij: Liječenje ozljeda udova, Dubrovnik

2006. svibanj - AIOD simpozij: Intramedularna osteosinteza, Zagreb

2006. veljača - Napredni tečaj artroskopske kirurgije, Ancaran, Slovenija

2005. prosinac - Tečaj na leševima: Artroskopija, Napples, Florida, USA

2005. studeni - Osnovni tečaj: Artroskopija koljena i ramena, Opatija

2005. rujan - Napredni tečaj: Artroskopija ramena, Bad Gastein, Austrija

2005. svibanj - Osnovni AIOD tečaj: Intramedularna osteosineza, Varaždin

2004. studeni - Osnovni AO Tečaj: Intramedularna osetosinteza, Zagreb

2004. listopad - Tečaj na leševima: Artroskopija, Berlin, Njemačka

2003. kolovoz - rujan, EFORT stipendija, Toulouse, Lyon, Francuska

2003. lipanj - Tečaj ultrazvuka muskuloskeletnog sistema, Zagreb

2003. svibanj - Tečaj osnovnih kirurških šavova i lokalnih režnjeva, Zagreb

2003. travanj - Osnovni tečaj artroskopske kirurgije, Zagreb

2002. rujan - AO ASIF tečaj: Principi liječenja prijeloma kostiju, Zagreb

2001. lipanj - Tečaj ultrazvuka muskuloskeletnog sistema, Zagreb

2001. rujan - AO Simpozij, Opatija

1998. studeni - Tečaj: mikrovaskularna kirurgija, Zagreb

1994. kolovoz – rujan - CROMSIC stipendija, Helsinki, Finska

ZNANSTVENA AKTIVNOST

Prezentacije/ knjige sažetaka radova

2008. Hrvatski ortopedski kongres, Zagreb

Daraboš N, Hašpl M., Moser C. Utjecaj IL-1 na proširenje koštanog tunela poslije operacijske rekonstrukcije LCA koljenskog zgloba,

2008. SICOT kongres, Hong Kong, Kina

1.) Daraboš N., Hašpl M., Moser C. The influence of IL-1 on the bone tunnel widening after ACL reconstruction of a knee joint,

2) Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Rutić Ž., Tibial intramedullary nailing and anterior knee pain,

3.) Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Rutic Ž., Treatment of open humeral fracture - Case report

2008 ESSKA kongres, Porto, Portugal

Daraboš N., Hašpl M., Moser C., The influence of IL-1β on the bone tunnel widening after ACL reconstruction of a knee joint

2008. OTC simpozij, Barcelona, Španjolska

Daraboš N., Periprosthetic hip fractures, plate treatment

2008 AAOS kongres, San Francisco, Kalifornija, SAD

Daraboš N., Hašpl M., Moser C.The influence of IL-1β on the bone tunnel widening after ACL reconstruction of a knee joint

2007 AIOD - OTC Symposium, Sankt Petersburg, Rusija

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Rutić Ž.

1.) Tibial intramedullary nailing and anterior knee pain,

2.) Treatment of open humeral fracture - Case report

2007. AGA stipendija, Basel, Švicarska

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Treatment of open limbs fractures

2006 EU Trauma kongres, Ljubljana, Slovenija

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Calcanear fracture - two stages of treatment

2005 Hrvatski traumatološki kongres, Zagreb

1.) Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Menisceal repair

2.) Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Calcanear fracture – our experience

2005 SICOT kongres, Istanbul, Turska

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Calcanear fractures – our experience

2005. AIOD simpozij, Varazdin

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Regeneracija kostiju,

2004 Sastanak Hrvatskog liječničkog zbora, Varazdin

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D, Rekonstrukcija LCA koljena

2003 HUOT kongres, Zagreb

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Juraga D., Hlebar V., Prijelomi distalnog humerusa

2003 EFORT stipendija, Lyon Francuska

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Prijelomi petne kosti

2003 Slovenian Society for Endoscopic Surgery kongres, Ptuj, Slovenija

Daraboš N., Stare R., Gallbladder carcinoma - classical and laparoscopic cholecystectomy,

2003 Kongres endoskopske kirurgije, Opatija

Daraboš N., Stare R., Karcinom žučnog mjehura- klasična i laparoskopska kolecistektomija

2002 Kirurški kongres, Pula

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D., Juraga D., Hlebar V., Prijelomi petne kosti

2002 EAES kongres, Lisabon, Portugal

Daraboš N., Stare R, Zgrebec Z., Gallbladder carcinoma - classical and laparoscopic colecystectomy,

2001 HUOT kongres , Zagreb

Daraboš.N, Cesarec M, Grgurovic D, Juraga D, Hlebar V, Fractura radii loco typico

2000. EAES kongres, Nica, Francuska

Zgrebec Z, Daraboš N, Video assisted thoracoscopy and haemothorax

1998 SAGES i EAES kongres, Rim, Italija

Zgrebec Z, Darabos N, Video assisted thoracoscopy

Priznanja

2007. 1.nagrada za Poster prezentaciju "Tibial intramedullary nailing and anterior knee pain", AIOD – OTC simpozij, Sankt Petersburg, Rusija

2003. 1. nagrada za mladog istraživača, za rad: Karcinom žučnog mjehura – klasična i laparoskopska kolecistektomija, Hrvatsko društvo za endoskopiju, Opatija

Publicirani radovi

Current Contents

2008. *International Orthopaedics*

Darabos N., Hundric Haspl Z, Haspl M, Markotic A, Darabos A, Moser C, Correlation between synovial fluid and serum IL-1β levels after ACL surgery – Preliminary Report

2003. *Surgical Endoscopy*

Darabos N, Stare R., Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy

2003. *Collegium Antropologicum*

Darabos N., Patrlj L., Kocman B., Jadrijevic S., Vladic I., Jasprica M., Orthotopic Liver Retransplantation - Case Report

Index Medicus

2003. *Liječnički Vjesnik*

Daraboš N., Cesarec M., Fractura radii loco typico – Our experience

Ostalo

2005. *Acta Medicorum*

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D, «All inside» treatment of meniscal lesions

2005. *Acta Medicorum*

Daraboš N., Cesarec M., Grgurović D, Distal humeral fractures

ČLANSTVA U ORGANIZACIJAMA

- Hrvatsko kirurško društvo
- Hrvatsko traumatološko društvo
- Hrvatsko udruženje ortopeda i traumatologa

- EFORT - Europska federacija ortopeda i traumatologa
- EAES - Europska asocijacija endoskopskih kirurga
- ESSKA - Europsko društvo za kirurgiju koljena, artroskopiju i sportsku traumatologiju
- OTC - Internacionalno udruženje za osteosintezu i traumatološko liječenje
- AAF - Austrian-American Foundation

OSTALE DRUŠTVENE AKTIVNOSTI

- Voditelj Zdravstvene službe Nogometnog kluba Varteks Varaždin

- Član Zdravstvene komisije Hrvatskog nogometnog saveza

- Ovlašteni Sudski vještak - Županijski sud u Varaždinu od 2004.

- Osnivač, prvi predsjednik i član Rotary kluba Varaždin 1181, District 1910.

- Predsjednik Udruge za zdravlje športaša, Varaždin

11. PRIVITAK

1. OBRAZAC ZA INFORMIRANJE BOLESNIKA

Utjecaj Interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba

Prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana studija

Dragi bolesniku / bolesnice;

Poštujemo Vaše zanimanje za sudjelovanjem u našoj kliničkoj studiji koja je namijenjena određivanju učinkovitosti primjene unutarzglobnih injekcija autolognog kondicioniranog seruma (ACS) nakon rekonstrukcije Vaše prednje ukrižene sveze (LCA) radi sprečavanja proširenja koštanog tunela. Kronična nestabilnost koljena očituje se kroničnom boli i često je praćena progresivnim osteoartritisom i funkcionalnim gubicima (gubitak opsega pokreta i fleksibilnosti). Čak i ako se čini da je nestabilnost minimalna i dobro kontrolirana, koljeno na nju ne reagira povoljno. Promjene u obliku trošenja i razdiranja (osteoartritis) polagano se razvijaju, zajedno s progresivnim razvojem grubosti zglobnih površina, oštećenjima hrskavica meniska i postupnim istezanjem preostalih neoštećenih ligamenata koji moraju podnositi povećana opterećenja.

Do nedavno, konvencionalna terapija nakon rekonstruktivnih kirurških zahvata bila je ograničena na analgeziju, fizikalnu terapiju, injekcije kortikosteroida i visko nadomjeske (tvari nalik lubrikantima – hyaluronan ili hylan). Dosad nije dokazano da je autologni kondicionirani serum jednako ili više učinkovit od standardne intraartikularne injekcijske terapije u zaštiti koštanog tunela nakon rekonstrukcije LCA. Stoga je to i cilj ove studije.

Ako ste pretrpjeli rupturu prednje ukrižene sveze (LCA), Vi ste možda prikladan kandidat za našu studiju.

Uvjet za sudjelovanje u studiji je Vaša informiranost o detaljima studije i Vaš potpis na obrascu o informiranom pristanku pacijenta. Svojim potpisanim pristankom Vi potvrđujete da pristajete na uvjete studije i izjavljujete da ste dobili zadovoljavajuće odgovore na sva vaša pitanja. Molimo Vas da pažljivo pročitate ovaj obrazac za informiranje pacijenata.

Liječenje ACS-om temelji se na novoj metodi injiciranja Vašeg seruma obogaćenog inhibitorom upalnog proteina interleukina 1, nazvanog "interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra)", i drugim faktorima rasta, u koljeni zglob. Proces započinje vađenjem krvi iz Vaše vene i naknadnom obradom te krvi u laboratorijske kontejnere Orthokin EOT system. Uzorak Vaše krvi inkubira se nekoliko sati na tjelesnoj temperaturi i nakon toga se centrifugira. Nakon što se Vaš uzorak krvi centrifugira (istaloži), serum se odvaja i uklanja od krvnih stanica. Vaš serum tada sadrži visoke razine inhibitora proteina (IL-1ra) i upotrijebit će se za liječenje osteoartritičkih promjena u vašem koljenu. Vašem uzorku krvi ne dodaju se ni ljekovi ni kemijske tvari, a budući da serum kojim vas se liječi dolazi izravno od Vas, smatra se autolognim - naziva se "autologni kondicionirani serum (ACS)".

Znanstvena istraživanja pokazala su da IL-1ra ima analgetička svojstva i usto štiti kost i hrskavicu. Princip liječenja ACS-om u uporabi je u Europi već nekoliko godina. Prije početka ove hrvatske studije više od 23311 bolesnika primijenilo je ovaj oblik liječenja osteoartritisa koljena. Kliničke studije i klinička iskustva pokazali su visoku razinu sigurnosti i učinkovitost pri liječenju osteoartritisa koljena autolognim kondicioniranim serumom (ACS).

Orthogen lab, Dusseldorf, Njemačka, proizvođač Orthokin EOT injekcijskog sustava želi izvoziti i distribuirati ovaj proizvod diljem Europe. Prema federalnim zakonima i zahtjevima regulatornih vlasti, specifične informacije o Orthokin EOT injekcijskom sustavu i podaci iz

kliničkih studija provedenih u Europi moraju biti predani regulatornim vlastima na prosudbu jer je to uvjet da EMEA izda marketinško odobrenje za sustav.

Da bi se proučila učinkovitost Orthokin EOT sustava za injekcije (kojim se proizvodi autologni kondicionirani serum, ACS, s visokom razinom IL-1ra) u liječenju nakon rekonstrukcije LCA, ta će nova metoda biti uspoređena s placebo injekcijskim liječenjem fiziološkom otopinom.

Nakon uključivanja u studiju Orthokin EOT sustava za injekcije i početka studije bit ćete liječeni jednim od dvaju oblika liječenja u studiji - ACS-om (autolognim kondicioniranim serumom) ili placebom (fiziološkom otopinom). Distribucija će biti slučajna, bez utjecaja glavnog istraživača ili zanemarivanja u daljnjem tijeku medicinske njege.

Ako pristanete sudjelovati u studiji, tijekom određenog vremenskog razdoblja Vama će biti primijenjen samo onaj oblik liječenja koji vam je dodijeljen slučajnim odabirom. Nepoštivanje toga zahtjeva dovodi u pitanje rezultat studije. Nakon završetka studije bit ćete upoznati s terapijom koju ste primali, a i Vi i Vaš liječnik moći ćete potom slobodno birati budući način liječenja.

U nastojanju da dobijemo što precizniju dijagnozu bit ćete pregledani i ispitani od glavnog istraživača prije nego što budete uključeni u studiju. To je nužno radi utvrđivanja vaše prikladnosti za kandidata. Ako budete uključeni u studiju, liječenje koje vam je dodijeljeno bit će primijenjeno u razdoblju od 10 dana.

Dobiti ćete 5 intraartikularnih injekcija:

1 intraartikularnu injekciju na dan operacije

1 intraartikularnu injekciju 1. dana nakon operacije

1 intraartikularnu injekciju 6. dana nakon operacije

1 intraartikularnu injekciju 10. dana nakon operacije

1 intraartikularnu injekciju 40. dana nakon operacije

Uzorak vaše sinovijalne tekućine bit će uziman tijekom artropunkcija i bit će testiran na količinu pro-inflamatornih interleukina 1 (IL-1) u nezavisnom laboratoriju.

Izrazito je bitna točna evidencija uzimanja drugih lijekova.

Intraartikularne injekcije u koljeno u pravilu se smatraju zahvatima malog rizika i često ih provode kvalificirani liječnici. Kao i kod svake punkcije zgloba, moguće su nuspojave poput: alergijskih reakcija, kardiovaskularnih zatajenja, infekcije zgloba, hematoma, parestezije i slabosti. Posebna je prijetnja infekcija zgloba, koja se očituje jakim crvenilom kože, oteklinom i toplinom zgloba te funkcionalnim smetnjama. Ako se pojavi bilo koji od tih simptoma, odmah morate kontaktirati glavnog istraživača ili liječnika koji vas liječi. Ako to nije moguće, kontaktirajte bilo koju hitnu liječničku službu. Osim toga, o tome trebate obavijestiti organizatora studije što je prije moguće.

Dio procesa analiziranja informacija i podataka iz ove studije je i skupljanje subjektivnih informacija o boli koju osjećate i o vašem općem zdravstvenom stanju. Morat ćemo od Vas zatražiti da ispunjavate upitnike u specifičnim vremenskim razmacima:

- nekoliko dana prije operacije
- 6 mjeseci nakon operacije
- 12 mjeseci nakon operacije

Za uspjeh studije vrlo je važno da odgovorite na sva pitanja, a bit ćete i intervjuirani radi dobivanja Vašeg mišljenja o terapiji koju ste primili.

Svjesni smo činjenice da subjektivne informacije i intervjui skupljeni od bolesnika predstavljaju njihovo mišljenje. Isto tako smatramo da će skupljanje objektivnih informacija o stanju Vašeg koljena prije i nakon liječenja omogućiti još jednu razinu skupljanja informacija i biti vrijedno oruđe pri evaluaciji učinkovitosti primjene liječenja ACS-om nakon rekonstrukcije LCA.

Da bismo skupili objektivne informacije, bit ćete podvrgnuti ispitivanjima CT-om.

Snimanja koljena CT-om obavit će se:

1 dan nakon operacije

6 mjeseci nakon operacije

12 mjeseci nakon operacije

Početna ispitivanja bit će obavljena prije početka liječenja. Bit ćete ispitani u kinetičkom laboratoriju u specifičnim vremenskim razmacima nakon završetka liječenja. Bitićete ispitani nakon 6 i konačno nakon 12 mjeseci. Objektivni podaci bit će na raspolaganju radi prikaza učinkovitosti vaše terapije.

Centar za studije prima i statistički obrađuje sve podatke iz upitnika.ih . Ti se podaci moraju čuvati u kompjuterskoj bazi podataka 10 godina nakon čega će svi biti izbrisani. Klinički istraživač će isto tako čuvati pisane dokumente 10 godina. Istraživači su dužni čuvati tajnost informacija o pacijentima.

Podaci skupljeni u upitnicima za bolesnike bit će čuvani odvojeno od vaših osobnih podataka (ime, adresa) i bit će strogo kontrolirani. Za analizu podataka rabit će se specifično dodijeljen broj bolesnika s Vašim inicijalima a ne vaše ime. Statistička analiza i prikaz podataka bit će anonimni.

Ako se tijekom ove studije pojavi neko novo znanstveno pitanje, Vaši se podaci mogu iskoristiti za daljnja istraživanja uz primjenu prethodnih odredbi o zaštiti Vaše privatnosti.

Ova studija može se provesti samo ako Vi dobrovoljno date svoj pristanak. Svoj pristanak možete, bez objašnjenja, povući u bilo koje vrijeme.

Ako imate bilo kakvih drugih pitanja, na raspolaganju smo Vam da na njih odgovorimo.

Hvala Vam za sudjelovanje u kliničkoj studiji.

S poštovanjem;

Nikica Daraboš, dr.med.

Voditelj istraživanja

2. OBRAZAC O INFORMIRANOM PRISTANKU BOLESNIKA

Puno ime i prezime: _____

Moj pristanak za sudjelovanje u studiji **Utjecaj Interleukina 1 na proširenje koštanog tunela nakon operacijske rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljenskog zgloba**

Prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana studija

Primio sam tekst za informiranje bolesnika, pažljivo ga pročitao, razumio sam sadržaj i nemam daljnjih pitanja. Osim toga, glavni mi je istraživač detaljno usmeno objasnio elemente studije i odgovorio na sva moja pitanja. Informiran sam o svakom koraku tijekom provedbe studije, metodama, ciljevima, prednostima, manama i rizicima. Isto tako, upoznat sam s dobrovoljnoj naravi studije i mogućnošću da povučem svoj pristanak bez obveze obrazlaganja moje odluke i bez negativnih posljedica u kvaliteti moje daljnje medicinske skrbi. Upoznat sam s mogućnošću da se podaci iz studije upotrijebe u drugim znanstvenim istraživanjima.

Radi praćenja uspjeha terapije u ovoj kliničkoj studiji, suglasan sam s podvrgavanjem radiološkom testiranju i s ispunjavanjem potrebnih upitnika i intervjuima s kvalificiranim medicinskim osobljem prije operacije i prvog tretmana te 6 i 12 mjeseci nakon operacije. Osim toga, suglasan sam s medicinskim i radiološkim pretragama 6 i 12 mjeseci nakon rekonstrukcije LCA.

Suglasan sam da medicinsko osoblje u ustanovi u kojoj se provodi studija i službene vlasti zajedno s glavnim istraživačem provjere postojanje potpisanog informiranog pristanka. Osim istraživača i medicinskog osoblja nitko neće imati pristup mojim podacima.

_____ _____

Mjesto, datum Potpis

3. UPITNIK IKDC 2000

1. *IKDC DEMOGRAFSKI OBRAZAC*

Ime i prezime _____

Datum rođenja _____/_____/_____

Datum nastanka ozljede_____/____/____

Dan/mjesec/godina

Spol: muško / žensko

Zanimanje _____

Današnji datum _____/_____/_____

Dan/mjesec/godina

Upitnik sadrži pitanja o sadašnjim i dosadašnjim bolestima koje ste preboljeli. Molimo Vas da odgovorite /označite polje/ s DA ili NE, a tada prijeđete na iduće pitanje. Ako odgovorite s DA u prvome stupcu, molimo Vas da prijeđete na sljedeći stupac (ako se liječite lijekovima ili na neki drugi način) U zposljednjem stucu odgovarate na pitanje ograničava li navedeni problem Vaše aktivnosti.

	Imate li zdravstvenih problema		Imate li zdravstvenih problema		Imate li zdravstvenih problema	
Bolesti srca	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Visoki krvni tlak	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Astma ili plućne bolesti	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Dijabetes	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Ulkus ili bolesti želuca	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Bolesti crijeva	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Bolesti bubrega	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Bolesti jetre	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Anemija ili druge bolesti krvi	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Prekomjerna težina	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Karcinom	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Depresija	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Osteoartritis, degenerativni artritis	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Reumatoidni artritis	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Bol u leđima	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Lyma bolest	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Drugi zdravstveni problemi	DA	NE	DA	NE	DA	NE

Alkoholizam DA NE DA NE DA NE

1. Pušite li cigarete (zaokružite točan odgovor)?

DA NE NE NE
Prestao sam prije 6 mjeseci Prestao sam prije više od 6 mjeseci Nikada nisam pušio

2. Vaša visina _____(cm)

3. Vaša tjelesna težina_____(kg)

4. Koje ste rase (zaokružite točan odgovor)?

Bijelac	Crnac	Hispanac	Azijat	Američki indijanac	Ostalo
□	□	□	□	□	□

5. Vaše obrazovanje (zaokružite točan odgovor)?

BEZ OSNOVNE ŠKOLE	OSNOVNA ŠKOLA	SREDNJA ŠKOLA	VIŠA ŠKOLA	VISOKA ŠKOLA (FAKULTET)
□	□	□	□	□

6. Stupanj sportskih aktivnosti

PROFESIONALNO	ČESTO	POVREMENO	NIKADA
□	□	□	□

2. *ZDRAVSTVENO STANJE - OBRAZAC*

1. Općenito, svoje biste zdravstveno stanje opisali kao (*zaokružite točan odgovor*):

ODLIČNO	VRLO DOBRO	DOBRO	PROSJEČNO	LOŠE
□	□	□	□	□

2. Uspoređujući s prethodnom godinom, kako biste ocijenili Vaše zdravstveno stanje (*zaokružite točan odgovor*):

MNOGO BOLJE	NEŠTO BOLJE	ISTO	NEŠTO LOŠIJE	MNOGO LOŠIJE
□	□	□	□	□

3. Sljedeća pitanja opisuju svakodnevne aktivnosti. Ograničava li vaše zdravstveno stanje obavljanje tih aktivnosti tijekom uobičajenog dana. Ako da, koliko?

	DA MALO	DA JAKO	NE UOPĆE
A. Veliki napor, npr. trčanje, dizanje većeg tereta ili aktivno bavljenje sportom	□	□	□
B. Uobičajene aktivnosti, npr. micanje stola, čišćenje, kuglanje, igranje golfa	□	□	□
C. Dizanje ili nošenje namirnica	□	□	□
D. Uspinjanje po nekoliko stuba	□	□	□
E. Uspinjanje po jednoj stubi	□	□	□
F. Saginjanje, ili klečanje	□	□	□
G. hodanje više od milje (km??)	□	□	□
H. Hodanje duž nekoliko blokova kuća	□	□	□
I. Hodanje duž jednog bloka kuća	□	□	□
J. Kupanje i oblačenje samoga sebe	□	□	□

4. Unazad zadnjih mjesec dana jeste li imali ikoji od navedenih problema pri radu ili uobičajenim dnevnim aktivnostima, kao posljedicu Vašeg psihičkog zdravstvenog stanja

	DA	NE
a. Odustali ste od posla ili predviđenih aktivnosti	□	□
b. Postigli ste manje no što ste željeli	□	□
c. Bili ste ograničeni u poslu ili aktivnostima	□	□
d. Teže ste prihvaćali posao ili druge aktivnosti	□	□

5. Unazad zadnjih mjesec dana jeste li imali problema s poslom ili obavljenjem svakodnevnih aktivnosti, kao posljedicu emocionalnih problema (primjerice depresije ili anksioznosti)?

	DA	NE
a. Odustali ste od posla ili predviđenih aktivnosti	□	□
b. Postigli ste manje no što ste željeli	□	□
c. Radili ste uz smanjenu koncretraciju	□	□

6. Unazad mjesec dana jesu li vas psihički ili emocionalni problemi ometali u normalnim socijalnim aktivnostima s obitelji, prijeteljima, susjedima ili skupinama?

NIMALO	BLAGO	UOBIČAJENO	PONEŠTO	IZRAZITO
□	□	□	□	□

7. Koliko ste fizičke boli trpili unutar posljednjih mjesec dana?

NIŠTA	VRLO MALO	MALO	UOBIČAJNO	ČESTO	IZRAZITO
□	□	□	□	□	□

8. Unazad zadnjih mjesec dana koliko je bol utjecala na Vaš posao (uključujući poslove izvan kuće i kućanske poslove)?

NIMALO	MALO	UOBIČAJENO	PONEŠTO	IZRAZITO	
□	□	□	□	□	□

9. Sljedeća pitanja opisuju kako ste se osjećali i kako ste obavljali poslove unutar poslhednjih mjesec dana. Za svako pitanje, molimo Vas, dajte odgovor koji najbliže opisuje kako ste se u tom razdoblju osjećali.

	STALNO	VEĆINU VREMENA	DOBAR DIO VREMENA	NEKO VRIJEME	NA TRENUTKE	NIKAD
a. Jeste li bili poletni?	□	□	□	□	□	□
b. Jeste li bili vrlo nervozni?	□	□	□	□	□	□
c. Jeste li bili mirni i spokojni?	□	□	□	□	□	□
d. Jeste li bili puni energije?	□	□	□	□	□	□
e. Jeste li bili depresivni?	□	□	□	□	□	□
f. Jeste li osjećali zabrinutost	□	□	□	□	□	□
g. Jeste li bili sretna osoba?	□	□	□	□	□	□
h. Jeste li bili umorni?	□	□	□	□	□	□

10. Unazad zadnjih mjesec dana koliko su Vas emocionalni i psihički problemi ograničavali u socijalnim aktivnostima (npr. posjet prijateljima)?

CIJELO VRIJEME	VEĆINU VREMENA	NEŠTO VREMENA	MALO VREMENA	UOPĆE NE
□	□	□	□	□

11. Koliko su za Vas istinite ili pogrešne sljedeće izjave?

	POTPUNO ISTINITO	DJELOMIČNO ISTINITO	NE ZNAM	UGLAVNOM POGREŠNO	POTPUNO POGREŠNO
a. Razbolim se lakše od ostalih lju	□	□	□	□	□
b. Zdraviji sam od ostalih ljudi	□	□	□	□	□
c. Očekujem da će mi se zdravlje pogoršati	□	□	□	□	□
d. Moje je zdravlje odlično	□	□	□	□	□

3. *OBRAZAC SUBJEKTIVNE PROCJENE KOLJENA*

SIMPTOMI

- označite simptome najvišom ocjenom na ljestvici aktivnosti pri kojoj biste mogli funkcionirati bez izraženih simptoma, čak i ako te aktivnosti sada ne možete obaviti.

1. Koji je najviši stupanj aktivnosti koji možete obaviti bez simptomatskih bolova u koljenu?

- □ Vrlo zahtjevna aktivnost, npr. pivotiranje ili skakanje u košarci ili nogometu
- □ Naporne aktivnosti, npr. težak fizički rad, skijanje ili tenis
- □ Umjerene aktivnosti, npr. umjeren fizički rad ili trčanje
- □ Lakše aktivnosti, npr. hodanje ili kućanski poslovi
- □ Ne možete izvršiti niti jednu aktivnost zbog boli u koljenu

2. Unazad zadnjih mjesec dana ili nakon ozljede, koliko ste često imali bolove?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NIKAD STALNO

3. Ako osjećate bol, koliko je učestala?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

BEZ BOLI NAJJAČA MOGUĆA BOL

4. Unazad zadnjih mjesec dana ili nakon ozljede, koliko je Vaše koljeno bilo otečeno ili bolno?

UOPĆE NIJE	MALO	UMJERENO	JAKO	IZRAZITO
□	□	□	□	□

5. Koliki je najveći stupanj aktivnosti koji možete obaviti bez znatne otekline u koljenu?

- □ Vrlo zahtjevna aktivnost, npr. pivotiranje ili skakanje u košarci ili nogometu
- □ Naporne aktivnosti, npr. težak fizički rad, skijanje ili tenis
- □ Umjerene aktivnosti, npr. umjeren fizički rad ili trčanje
- □ Lakše aktivnosti, npr. hodanje ili kućanski poslovi
- □ Ne možete izvršiti nijednu aktivnost zbog otekline u koljenu

6. Unazad zadnjih mjesec dana ili nakon ozljede, je li Vaše koljeno bilo blokirano

DA	NE
□	□

7. Koji je najviši stupanj aktivnosti koju možete obaviti bez bitnog "popuštanja" u Vašem koljenu?

- □ Vrlo zahtjevna aktivnost, npr. pivotiranje ili skakanje u košarci ili nogometu
- □ Naporne aktivnosti, npr.težak fizički rad, skijanje ili tenis
- □ Umjerene aktivnosti, npr.umjeren fizički rad ili trčanje
- □ Lakše aktivnosti, npr.hodanje ili kućanski poslovi
- □ Ne možete izvršiti nikakvu aktivnost a da koljeno pritom ne "popusti"

SPORTSKE AKTIVNOSTI

8. Koji je najviši stupanj aktivnosti koje uobičajeno možete obavljati?

- □ Vrlo zahtjevna aktivnost, npr.pivotiranje ili skakanje u košarci ili nogometu
- □ Naporne aktivnosti, npr.težak fizički rad, skijanje ili tenis
- □ Umjerene aktivnosti, npr.umjeren fizički rad ili trčanje
- □ Lakše aktivnosti, npr.hodanje ili kućanski poslovi
- □ Ne možete izvršiti nikakvu aktivnost "zbog koljena"

9. Kako Vaše koljeno utiječe na sljedeće sposobnosti:

NIMALO	MINIMALNO	UMJERENO	IZRAZITO	NE MOŽETE IZVESTI

A. USPINJANJE STUBAMA	□	□	□	□	□
B. SILAŽENJE STUBAMA	□	□	□	□	□
C. KLEČANJE NA KOLJENU	□	□	□	□	□
D. ČUČANJE	□	□	□	□	□
E. SJEDENJE S PREKRIŽENIM KOLJENIMA	□	□	□	□	□
F. DIZANJE SA STOLICE	□	□	□	□	□
G. TRČANJE U RAVNINI	□	□	□	□	□
H. SKOK I DOSKOK NA "BOLESNU NOGU"	□	□	□	□	□
I. BRZI START I ZAUSTAVLJANJE	□	□	□	□	□

FUNKCIJA:

10. Kako biste Vi ocijenili funkciju svojega koljena na ljestvici od *0 do 10*, s tim da je pritom *10* normalna, izvrsna funkcija, a *0* nesposobnost da provodite svakodnevne aktivnosti, uključujući sportske?

UOBIČAJNA FUNKCIJA KOLJENA PRIJE OZLJEDE*:*

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NEMOGUĆNOST PROVEDBE DENVNIH AKTIVNOSTI — *NEMA OGRANIČENJA U AKTIVNOSTIMA*

SADAŠNJA FUNKCIJA KOLJENA*:*

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NEMOGUĆNOST PROVEDBE DENVNIH AKTIVNOSTI — *NEMA OGRANIČENJA U AKTIVNOSTIMA*

NADALJE - ISPUNJAVA LIJEČNIK

4. *OBRAZAC POVIJESTI BOLESTI KOLJENA*

Ozlijeđeno koljeno: LIJEVO ☐ DESNO ☐

Suprotno (kontralateralno) koljeno:

NORMALNO	GOTOVO NORMALNO	SUSPEKTNA LEZIJA	SIGURNA LEZIJA
☐	☐	☐	☐

Početak pojave simptoma /datum/: _____/_____/_____

Dan/Mjesec/Godina

Zabilješka ovlaštene osobe:_____

Aktivnost prigodom ozljeđivanja:

Dnevna aktivnost	SPORT	PROMET	POSAO
☐	☐	☐	☐

Mehanizam ozljede:

- ☐ Bez ozljede, postupan
- ☐ Bez ozljede, nagao
- ☐ Ozljeda bez kontakta
- ☐ Ozljeda s kontaktom

- PRETHODNE OPERACIJE KOLJENA

OPERACIJE MENISKA:

- ☐ MEDIJALNA MENISCEKTOMIJA
- ☐ REVIZIJA MED. MENISKA
- ☐ TRANSPLATACIJA MED. MENISKA
- ☐ LATERALNA MENISCEKTOMIJA
- ☐ REVIZIJA LAT. MENISKA
- ☐ TRANSPLATACIJA LAT. MENISKA

OPERACIJE LIGAMENATA:

- ☐ ACL rekonstrukcija
- ☐ PCL rekonstrukcija
- ☐ Intraartikularna ACL rekonstrukcija
- ☐ Eksraartikularna ACL rekonstrukcija
- ☐ Intraartikularna PCL rekonstrukcija
- ☐ Rekonstrukcija posterolateralnog kuta
- ☐ Rekonstrukcija/operacija med. kolat. lig.
- ☐ Rekonstrukcija/operacija lat. kolat. lig.

TIP PRESATKA / GRAFTA

	IPSILATERALNO	KONTRALATERALNO
PATELA-TENDO	☐	☐
JEDNA TETIVA	☐	☐
SNOP 2 TETIVE	☐	☐
SNOP 4 TETIVE	☐	☐
TETIVA KVADRICEPSA	☐	☐
ALOGRAFT	☐	☐
OSTALO	☐	☐

OPERACIJE EKSTENZORNOG MEHANIZMA

- ☐ OPERACIJA LIG. PATELE
- ☐ OPERACIJA TETIVE KVADRICEPSA

OPERACIJE PATELOFEMORALNOG DIJELA

- ☐ REINSERCIJA EKSTENZORNOG MEHANIZMA
  - ☐ REKONSTRUKCIJA MEKIH ČESTI
    - ☐ MEDIJALNO PREKLAPANJE
    - ☐ LATERALNO OPUŠTANJE

- ☐ REINSERCIJA /REKONSTRUKCIJA KOŠTANOG DIJELA
  - ☐ REINSERCIJA TIBIJALNOG BUBERKULA

PROKSIMALNO	DISTALNO	MEDIJALNO	LATERALNO	ANTERIORNO
☐	☐	☐	☐	☐

  - ☐ PLASTIKA TROHLEJE
  - ☐ PATELEKTOMIJA

KOŠTANO-ZGLOBNA KIRURGIJA

- ☐ OSTEOTOMIJA
- ☐ OPERACIJE ZGLOBNE PLOHE

STRUGANJE	ABRAZIJA	SVRDLANJE	MIKROFRAKTURE
☐	☐	☐	☐

- ☐ STANIČNA (CELL) TERAPIJA
  - ☐ OSTEOHONDRALNI AUTOGRAF TRANSFER/ MOZAIK PLASTIKA
  - ☐ OSTALO

UKUPAN BROJ PRETHODNIH ZAHVATA:_____

- SLIKOVNE PRETRAGE (Imaging Studies):

STRUKTURNE	MRI	CT	ARTROGRAM	METABOLIČKE (BONE SCAN)
☐	☐	☐	☐	☐

- NALAZI:

LIGAMENTI_____
MENISCI_____
ZGLOBNA HRSKAVICA _____
KOST _____

5. *OBRAZAC KIRURŠKE DOKUMENTACIJE*

Poslijeoperacijske dijagnoze:
1._____
2._____
3._____

Status nakon zahvata:

STATUS ARTIKULACIJSKE HRSKAVICE:
/dokumentirajte veličinu i lokalziaciju defekta artikularne hrskaviceu skladu sa sustavom mapiranja ICRS /

- Označite veličinu, lokalizaciju i stupanj lezije artikularne hrskavice

Femur

							2. LEZIJA	*1.LEZIJA*
STRANA	DESNA	□	LIJEVA	□			□	□
KONDIL	MEDIJALNO	□	LATERALNO	□			□	□
SAGITALNO	TROHLEARNO	□	ANTERIORNO	□	STRAŽNJI SREDNJI	□	□	□
FRONTALNO	LATERALNO	□	CENTRALNO	□	MEDIJALNO	□	□	□

Stupanj ozljede hrskavice _____ (ICRS)
Veličina defekta prije debridmana _____mm
Veličina defekta po debridmanu _____mm

Tibija

STRANA	DESNA	□	LIJEVA	□		
PLATO	MEDIJALNI	□	LATERALNI	□		
SAGITALNO	PREDNJI	□	SREDNJI	□	STRAŽNJI	□
FRONTALNO	LATERALNO	□	CENTRALNO	□	MEDIJALNO	□

Stupanj ozljede hrskavice _____ (ICRS)
Veličina defekta prije debridmana _____mm
Veličina defekta po debridmanu _____mm

Patela

STRANA	DESNA	□	LIJEVA	□		
SAGITALNO	DISTALNI	□	SREDNJI	□	PROKSIMALNI	□
FRONTALNO	LATERALNO	□	CENTRALNO	□	MEDIJALNO	□

Stupanj ozljede hrskavice _____ (ICRS)
Veličina defekta prije debridmana _____mm
Veličina defekta po debridmanu _____mm

DIJAGNOZE:

Traumatska lezija hrskavice	OD	OA	AVN	Ostalo
□	□	□	□	□

Biopsija/Osteohondralni klin
Lokacija: _____
Broj klinova:_____ Dijametar klinova:_____mm

TRETMAN: (*označite sa* X)

Struganje	abrazija
Boranje	mikrofrakture
osteohondralni presadak	mozaik plastika

stanična terapija ostalo

ZABILJEŠKE:

STATUS MENISKA:

PROCEDURA (označite sa X):

MEDIJALNA MENISCEKTOMIJA	LATERALNA MENISCEKTOMIJA
MEDIJALNA REPARACIJA MENISKA	LATERALANA REPARACIJA MENISKA
MEDIJALNI TRANSPLATAT MENISKA	LATERALNI TRANSPANTAT MENISKA
MEDIJALNO STRUGANJE I TREPANACIJA	LATERALNO STRUGANJE I TREPANACIJA

Dokumentirajte lezije meniska ili meniscektomiju! (označite sa X):

Medijalni menisk:

NORMALNO	UKLONJENA 1/3	UKLONJENA 2/3	UKLONJENA 3/3

Cirkumferentna vlakna:

INTAKTNA	LEDIRANA

Preostalo tkivo meniska:

NORMALNO	DEGENERATIVNE PROMJENE	STABILAN RAZDOR	NESTABILAN RAZDOR	RAZDOR *IN SITU* .

Lateralni menisk:

NORMALNO	UKLONJENA 1/3	UKLONJENA 2/3	UKLONJENA 3/3

Cirkumferentna vlakna:

INTAKTNA	LEDIRANA

Preostalo tkivo meniska:

NORMALNO	DEGENERATIVNE PROMJENE	STABILAN RAZDOR	NESTABILAN RAZDOR	RAZDOR *IN SITU* .

LIGAMENTARNI STATUS Postupak (*označiti sa* X):

ACL rekonstrukcija	Intraartikularna ACL rekonstrukcija	Ekstraartikularna ACL rekonstrukcija .	
PCL rekonstrukcija	Intraartikularna PCL rekonstrukcija	Rekonstrukcija stražnjeg kuta .	
rekonstrukcija med. kolat. lig. .	rekonstrukcija lat. kolat. lig. .		

Graft: (*označiti sa* X)

Autologna patelarna tetiva	Hamstringova tetiva	Tetiva kvadricepsa	Ostalo .

Primarni graft: (*označiti sa* X)

Autologna patelarna tetiva	Hamstringova tetiva	Tetiva kvadricepsa

Dokumentirajte bušenje rupe za ligamentarnu rekonstrukciju!

6. OBRAZAC KLINIČKOG PREGLEDA KOLJENA

Opća labavost: (označiti sa X)

Čvrsto	normalno	mlohavo

Poravnanje: (označiti sa X)

OČITI VARUS	NORMALNO	OČITI VALGUS

Pozicija patele: (označiti sa X)

OČITI BAJA	NORMALNO	OČITI ALTA

Patelarna luksacija/subluksacija: (označiti sa X)

CENTRIRANA	SUBLUKSABILNA	SUBLUKSIRANA	LUKSIRANA .

Raspon pokreta (Ext/Flex):

Bolesna strana: pasivno_____/_____/_____ aktivno_____/_____/_____

Suprotna strana: pasivno_____/_____/_____ aktivno_____/_____/_____

(označiti sa X)

STUPNJEVI (4)	A	B	C	D
..... SKUPINE (7)	NORMALNO	GOTOVO NORMALNO	ABNORMALNO	UVIJEK ABNORMALNO
1. IZLJEV	NIŠTA	SREDNJE	UMJERENO	JAKO
2. DEFICIT PASIVNIH KRETNJI				
POMANJKANJE EKSTENZIJE	1-3st	3-5st	6-10st	preko 10st
POMANJKANJE FLEKSIJE	0-5st	6-15st	16-25st	preko 25st
3. ISPITIVANJE LIGAMENATA				
?Lachman - 25st/134N	1-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
?Lachman - man. max.	1-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Anterior endpoint	Čvrst		mekan	
Potpuna AP translacija (25st-flex)	0-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Potpuna AP translacija (70st-flex)	0-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Test stražnjeg potezanja (70st)	0-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Med. otvaranje zgloba (20st/val.rot)	0-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Lat. otvaranje zgloba (20st/var.rot)	0-2st	3-5st	6-10st	preko 10st
Test vanjske rotacije (30st/flex. Pron)	ispod 5st	5-10st	11-20st	preko 20st
Test vanjske rotacije (90st/flex. Pron)	ispod 5st	5-10st	11-20st	preko 20st
"Pivot shift"	jednak	klizni +	značajan ++	masivan +++
Obrnuti "Pivot shift"	jednak	klizni	masivan	istaknut
4. ISPITIVANJE KOMPARTMENTA				
Krepitacije prednjeg kompartmenta	nema	umjerene	blaža bol	izraženija bol
Krepitacije srednjeg kompartmenta	nema	umjerene	blaža bol	izraženjia bol
Krepitacije stražnjeg kompartmenta	nema	umjerene	blaža bol	izraženija bol

5. SUBJEKTIVNE TEGOBE S MJESTA UZIMANJA PRESATKA	nema	blago	umjereno	uvijek
6. RTG – NALAZI				
Srednji zglobni proctor	nema	blago	umjereno	uvijek
Lateralni zglobni proctor	nema	blago	umjereno	uvijek
Patelofemoralni proctor	nema	blago	umjereno	uvijek
Prednj zglobni proctor	nema	blago	umjereno	uvijek
Stražnji zglobni proctor	nema	blago	umjereno	uvijek
7. FUNKCIONALNI TESTOVI				
Skok na jednoj nozi (% suprotne strane)	iznad 90	89-76	75-50	ispod 50

4. UPITNIK WOMAC - Western Ontario and McMasters Universities

Ime i prezime
Datum
Broj studije
Mjesto studije

Upitnik za bolesnika

Molimo Vas, prema ovom primjeru opišite Vašu bol i nepokretljivost.
Pri tom nemojte zaboraviti da se na ljestvici procjene prema desno označava jaču bol

					X		
nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo	

PITANJA O BOLI

Sljedeća pitanja odnose se na jačinu boli u zglobovima. Na svako pitanje odgovorite posebno; o jačini boli koju ste osjećali u posljednja dva dana.
(Molimo Vas, označite odgovarajuće polje.)

KOLIKO JE JAKA VAŠA BOL ……

A1: kada hodate po ravnoj površini?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo

A2: kada hodate stubama gore ili dolje?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo

A3: kada ste noću u postelji ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo

A4: kada sjedite ili ležite ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo

A5: kada stojite uspravno ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema	jako malo	malo jače	srednje	jako	vrlo jako	nepodnošljivo

PITANJA O NEPOKRETLJIVOSTI

Sljedeća pitanja odnose se na nepokretljivost, a ne na bol u zglobovima.
Nepokretljivost je osjećaj nemogućnosti i sporosti u pokretanju.

B1: Kolika je nepokretljivost odmah nakon buđenja ujutro?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

B2: Koliko je jaka nepokretljivost tijekom dana nakon dužeg sjedenja, ležanja ili odmaranja ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

PITANJA O POTEŠKOĆAMA U OBAVLJANJU TJELESNIH AKTIVNOSTI

Sljedeća pitanja odnose se na tjelesne aktivnosti. Odnose se na sposobnost dnevnog kretanja i brige o sebi

Kolike su vaše tegobe pri

C1: Silasku niz stube?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C2: Uspinjanju uza stube?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C3: Ustajanju ili sjedanju?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C4: Stajanju?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C5: Saginjanju?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C6: Hodanju po ravnoj površini?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C7: Ulasku/ izlasku iz auta ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C8: Odlasku u kupovinu?(uz ispriku: što je posebno u kretanju u kupovinu??)

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C9: Oblačenju čarapa?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C10: Ustajanju iz postelje?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C11: Skidanju čarapa?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C12: Ležanju u postelji?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C13: Ulasku / izlasku iz kade?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C14: Sjedenju?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C15: Sjedanju / ustajanju sa zahodske školjke?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C16: Obavljanju teških kućanskih poslova ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo

C17: Obavljanju lakih kućanskih poslova ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

nema jako malo malo jače srednje jako vrlo jako nepodnošljivo