
ORTOBIOLOGIJA – MIT ILI STVARNOST?

Izv. prof. dr. sc. Alan Ivković, prim. dr. med.

Zavod za ortopediju i traumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb
Poliklinika Ivković, Zagreb

Ortobiološki preparati su organski i sintetski materijali koji pomažu u liječenju mišićno-koštanih problema i u ortopediji se koriste i u konzervativnom i u operacijskom liječenju (1,2). Osnovna premisa upotrebe ortobioloških preparata je ubrzanje i poboljšanje prirodnih procesa regeneracije i oporavka oštećenih mišićno-koštanih tkiva (3). Uzimajući u obzir da je njihov učinak često multifaktorijalan i, u nekim slučajevima, nedovoljno razjašnjen, te u kombinaciji s relativno malo kvalitetnih kliničkih studija, ortobiološke preparate treba pomno procijeniti u odnosu na druge sigurne i klinički prihvatljive mogućnosti.

Iako danas postoji čitav dijapazon ortobioloških preparata koji se upotrebljavaju u ortopediji, poput punila za koštane defekte (engl. *bone fillers*), tvari izvanstaničnog matriksa (poput hijaluronske kiseline) ili koštanih morfogenetskih proteina (BMP, od engl. *bone morphogenetic proteins*), u ovom preglednom predavanju detaljnije će biti predstavljeni stanični preparati – **plazma bogata trombocitima** (PRP, od engl. *platelet-rich plasma*), **koncentrirani aspirat koštane srži** (BMAC, od engl. *bone marrow aspirate concentrate*) bogat matičnim stanicama koštane srži i **stromalna vaskularna frakcija** (SVF) bogata matičnim stanicama iz masnog tkiva. Iako nije teško predvidjeti da ćemo u vremenu koje dolazi na raspolaganju imati sve modernije i preciznije ortobiološke preparate, u međuvremenu je važno imati sve znanstveno utemeljene informacije o tome kako ih sigurno i učinkovito koristiti u svakodnevnoj praksi.

PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA (PRP)

Početak 21. stoljeća na scenu liječenja ortopedskih ozljeda i bolesti, prvo među profesionalnim sportašima, a potom i među općom populacijom, stupila je terapija temeljena na krvnim derivatima, od kojih je svakako najpoznatiji modalitet **plazma bogata trombocitima** (PRP). U osnovi se radi o pripravku autologne krvi s koncentracijom trombocita koja je znatno viša od osnovne vrijednosti i u pravilu bi trebala biti barem 4-7x viša od one u krvi, odnosno pripravak koji je klinički relevantan trebao bi sadržavati barem milijun trombocita u mikrolitru krvi (4). Ovo se postiže diferencijalnim

centrifugiranjem, s prikupljanjem PRP-a koji se nalazi neposredno iznad sloja leukocita. PRP se može pripremati različitim komercijalno dostupnim sustavima koji se razlikuju po tehnologiji, broju centrifugiranja, količini potrebne krvi, vremenom potrebnom za pripremu i kvaliteti konačnog proizvoda (5). U pravilu klinički relevantne koncentracije moguće je dobiti samo upotrebom sustava s dvostrukim centrifugiranjem (tzv. *double spin*). Stoga je važno svaki supstrat prije aplikacije analizirati kako bi se utvrdio ukupni broj trombocita, faktor uvećanja koncentracije, broj ostalih stanica i sl. Što se tiče samih indikacija za primjenu PRP-a dostupan je veliki broj studija koje potvrđuju značajnu superiornost PRP-a u odnosu na kortikosteroide ili HA u slučaju liječenja osteoartritisa (I-III stupanj), tendinoza (Ahilova tetiva, rotatorna manšeta, plantarna fascije itd.) i insercijskih tendinopatija (skakačko koljeno, lateralni i medijalni epikondilitis, hamstringsi itd.), kao i u liječenju akutnih ozljeda mišića i ligamenata.

KONCENTRIRANI ASPIRAT KOŠTANE SRŽI (BMAC)

Upotreba **koncentriranog aspirata koštane srži** (BMAC) postala je sve popularnija alternativa i dodatak u liječenju osteoartritisa, hrskavičnih lezija, koštanih defekata i ozljeda tetiva (6). S obzirom na relativnu jednostavnost prikupljanja (prednja ili stražnja krista ilijačne kosti, proksimalna tibija), niski morbiditet i prihvatljivu cijenu, aspirat koštane srži (BMA) već se više desetljeća koristi kao izvor mezenhimskih matičnih stanica (MSC). S obzirom na to da sam BMA ima relativno nizak postotak matičnih stanica sa samo 0,001 % do 0,01 % svih stanica s jezgrom u BMA-u koje čine MSC, aspirat se obično koncentrira centrifugiranjem kako bi se povećao omjer MSC-a. Osnovni je mehanizam djelovanja matičnih stanica da usmjeravaju lokalne stanice na poticanje regeneracije i popravka koji su specifični za svako tkivo, kao i izraziti imunomodulatorni i protuupalni učinak (7). Ovaj proces je posredovan sekretomima iz matičnih stanica, koji omogućuju njihovu prilagodbu u svakom okruženju i stoga osiguravaju odgovarajuće faktore rasta i citokine potrebne za stimulaciju svakog tkiva na drugačiji način.

STROMALNA VASKULARNA FRAKCIJA

Unazad nekoliko godina pokazalo se da masno tkivo i njegova **stromalna vaskularna frakcija** (SVF) predstavljaju lako dostupan izvor matičnih stanica i biološki aktivnih faktora rasta (8), te se ova tehnologija nametnula kao vrlo dobra alternativa za matične stanice iz koštane srži. Uzimajući u obzir nizak morbiditet prikupljanja masnog tkiva (putem minimalno-invazivne lipoaspiracije) i njegovu relativnu zastupljenost u lako dostupnim dijelovima ljudskog tijela, kliničke aplikacije u liječenju brojnih ortopedskih stanja derivatima masnog tkiva su procvale. Najviše je kvalitetnih studija dostupno

kod primjene SVF-a u liječenju osteoartritis, no vrlo su obećavajući rezultati i kod primjene matičnih stanica iz masnog tkiva i kod liječenja lateralnog epikondilitisa, degenerativne bolesti diska, te augmentacije kod tibijalne osteotomije ili liječenja hrskavičnih defekata (9). Nadalje, buduće primjene derivata masnog tkiva u kombinaciji s tkivnim inženjeringom, poput 3D bioprintiniga i računalne simulacije, imaju veliki potencijal za kliničku ortopedsku primjenu.

ZAKLJUČAK

Ortobiološki preparati su u zadnjih nekoliko godina preplavili ortopedsku kliničku praksu, a kao najveće prednosti njihove primjene možemo istaknuti sigurnost, dostupnost i relativno visoku kliničku učinkovitost. Najčešće se koristi plazma bogata trombocitima, a osteoartritis je patologija koja se najčešće liječi ortobiološkim lijekovima. Ipak moramo napomenuti kako je ortobiologija još uvijek prožeta brojnim nepoznanicama. Postoje nejasnoće u ortobiološkoj definiciji, nejasnoće u tome kako bi se ortobiološki lijekovi trebali najbolje koristiti i nejasnoće u pogledu dobi pacijenta, stupnja tjelesne spremnosti i patologije koja će najvjerojatnije imati koristi od ovog liječenja. U tom smislu nameće se jasna potreba za daljnjim istraživanjima te standardizacijom pripravaka kako bi se uspostavile prakse temeljene na dokazima.

Ključne riječi: koncentrat aspirata koštane srži; mezenhimske matične stanice; ortobiološki preparati; plazma bogata trombocitima; stromalna vaskularna frakcija

LITERATURA

1. Mavrogenis AF, Karampikas V, Zikopoulos A, Sioutis S, Mastrokalos D, Koulalis D, Scarlat MM, Hernigou P. Orthobiologics: a review. *Int Orthop*. 2023 Jul;47(7):1645-1662.
2. Obana KK, Schallmo MS, Hong IS, Ahmad CS, Moorman CT 3rd, Trofa DP, Saltzman BM. Current Trends in Orthobiologics: An 11-Year Review of the Orthopaedic Literature. *Am J Sports Med*. 2022 Sep;50(11):3121-3129.
3. Centeno CJ, Pastoriza SM. Past, current and future interventional orthobiologic techniques and how they relate to regenerative rehabilitation: a clinical comentary. *Int J Sports Phys Ther*. 2020;15(2):301-325.
4. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In 't Veld R, Vochteloo AJH. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*. 2019 Feb;47(2):479-487.
5. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, Davis TT. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Apr 16:rapm-2018-100356.

6. Gianakos AL, Sun L, Patel JN, Adams DM, Liporace FA. Clinical application of concentrated bone marrow aspirate in orthopaedics: A systematic review. *World J Orthop.* 2017 Jun 18;8(6):491-506.
7. Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res.* 2008 Nov 21;103(11):1204-19.
8. Ossendorff R, Menon A, Schildberg FA, Randelli PS, Scheidt S, Burger C, Wirtz DC, Cucchi D. A Worldwide Analysis of Adipose-Derived Stem Cells and Stromal Vascular Fraction in Orthopedics: Current Evidence and Applications. *J Clin Med.* 2023 Jul 17;12(14):4719.
9. Jeyaraman M, Maffulli N, Gupta A. Stromal Vascular Fraction in Osteoarthritis of the Knee. *Biomedicines.* 2023 May 16;11(5):1460.