

Zhodnocení MRI nálezů na šlachovém štěpu po anatomické rekonstrukci předního zkříženého vazy u pacientů s aplikací versus bez aplikace fibrinu bohatého na krevní destičky – výsledky prospektivní randomizované studie

Evaluation of the MRI Findings on a Tendon Graft after the Anatomic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Patients with Versus without the Application of Platelet-Rich Fibrin – Results of the Prospective Randomised Study

P. ZEMAN¹, J. KASL¹, R. TUPÝ², R. FREI³, O. KOTT⁴, J. KAUTZNER⁵

¹ Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

² Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

³ Centrum pohybové medicíny Pavla Koláře, Praha

⁴ Katedra zdravotnických studií Západočeské Univerzity, Plzeň

⁵ Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The purpose of the prospective randomised study was to assess the benefits of the platelet-rich fibrin (PRF) application during the anatomic anterior cruciate ligament reconstruction (ACLR) for tendon graft healing.

MATERIAL AND METHODS

The study included 40 patients with an isolated rupture of the anterior cruciate ligament in the knee. The MRI findings on the tendon graft were evaluated at 6 months and 12 months after the surgery in a total of 33 patients, namely in 10 women/23 men (21 right knee/12 left knee), with the mean age of 29.1 years and at the mean follow-up of 15.9 weeks after the injury. The randomisation using envelopes was carried out at the beginning of arthroscopy either in the group with the PRF application (Group 1) (17 patients) or in the group without the PRF application (Group 2) (16 patients). The followed-up patients underwent the ACLR with targeting the femoral tunnel through anteromedial portal using the autografts of *m. semitendinosus* and *m. gracilis* with Tightrope femoral fixation and Inion implant in tibia. In Group 1, during the surgery PRF was applied both in the drilled tunnels (intraosseously) and directly to the surface of the tendon graft itself (intraarticular part). The Group 2 was a control group in which the same intervention was performed, however without the PRF application. In the 6th and 12th month after the surgery, the signal intensity of the knee and occurrence of the ACL graft failure, bone (marrow) oedema rate near the tunnels were assessed by an independent radiologist using a 3 Tesla MRI.

RESULTS

In the 6th and also in the 12th postoperative month, neither a complete, nor a partial graft failure was found in the group with PRF, whereas in Group 2 a complete or a partial graft failure was observed in 12.5% ($p = 0.23$). In the 6th month, a bone marrow oedema near the intraosseous parts of the graft was reported in 94.1% of patients in Group 1 and in 81.3% of patients in Group 2, while in the 12th month it was 23.5% of evaluated patients in Group 1 and 37.5% patients in Group 2. The differences between the two groups were not statistically significant in the 6th ($p = 0.096$) or in the 12th month ($p = 0.43$). In the 6th month, a fully ligamentised graft was found in 52.9% of patients in Group 1 and in 37.5% of patients in Group 2 ($p = 0.061$), a partially ligamentised graft was present in 47.1% of patients in Group 1 and in 50% of patients in Group 2. In the 12th month, a fully ligamentised graft was seen in 94.1% of patients in Group 1 and in 75% of patients in Group 2 ($p = 0.26$) and a partially ligamentised graft was present in 5.9% of patients in Group 1 and in 12.5% of patients in Group 2. In the remaining 12.5% of patients in Group 2, the finding was assessed as a graft with no signs of ligamentisation.

DISCUSSION

We have not encountered a paper in the Czech or world literature which would present results of a similar study, i.e. which would evaluate the potential benefits of the platelet-rich fibrin application in the course of the anatomic anterior cruciate ligament reconstruction. Majority of studies evaluate the benefits of the application of platelet-rich plasma aimed to achieve a positive effect on the LCA graft healing.

CONCLUSIONS

Our study proved a higher percentage of ligamentisation and healed grafts into the bone as well as a lower occurrence of graft failure in the group with PRF compared to the group without the PRF application, namely both in the 6th and in the 12th month. Nonetheless, the differences between the two groups assessed at the same time were not statistically significant.

Key words: anterior cruciate ligament, arthroscopy, anatomic ACL reconstruction, magnetic resonance imaging of the graft, platelet-rich fibrin, graft healing, MRI signal intensity of the graft.

ÚVOD

Poranění předního zkříženého vazů (dále jen LCA) je jedním z nečastějších poranění pohybového aparátu nejen u sportovců. V posledních letech je u biologicky mladších a aktivních pacientů jednoznačně preferována operační terapie v podobě anatomické rekonstrukce předního zkříženého vazů (dále jen ACLR) (21). Tato operační technika má za cíl obnovit anatomii LCA a biomechaniku kolenního kloubu, pokud možno na stejnou úroveň jako před úrazem (20, 27). Cílem výkonu je navrátit pacienta co nejdříve do běžné denní zátěže i ke sportovním aktivitám a zejména zabránit rozvoji poúrazové artrózy kolena (8). Doba návratu do plné sportovní zátěže od okamžiku operace je však u každého pacienta individuální (6). Mezi faktory ovlivňující dobrý výsledek ACLR patří zejména správné načasování výkonu, optimální výběr operační techniky a její precizní technické provedení včetně způsobu přípravy štetu, spolupráce pacienta, adekvátní rehabilitace a v neposlední řadě i biologické faktory ovlivňující vhojování a ligamentizaci štetu (7, 9, 19). Právě interpersonálně odlišné hojivé schopnosti pacientů významně ovlivňují rychlost i kvalitu ligamentizace a maturace štetu LCA (18). Tato perioda trvá minimálně 6 až 8 měsíců a u některých pacientů dokonce i déle než jeden rok od operace. Pro většinu pacientů je však toto období příliš dlouhé a očekávají dřívější návrat k běžným denním i sportovním aktivitám. Z výše uvedených důvodů probíhá již řadu let intenzivní výzkum v problematice biotechnologie, s cílem najít možnosti jak pozitivně ovlivnit biologické prostředí a dosáhnout urychlení vhojování a ligamentizace štetu LCA, tak způsob co nejrychlejšího a bezpečného návratu operovaného do plné sportovní zátěže (3, 10, 11, 13, 14, 15).

Jednou z potenciálních možností, jak u zvířat i lidí pozitivně ovlivnit biologické prostředí pro hojení měkkých tkání a také pro podporu ligamentizace štetu LCA, je využití destičkových růstových faktorů (3, 16, 23, 24). V posledních letech v literatuře přibývá studií hodnotících případný benefit aplikace plazmy bohaté na krevní destičky (dále jen PRP) v ortopedii pro urychlení hojení měkkých tkání různých lokalit (10, 18, 23, 25). Do popředí zájmu se dostává také využití fibrinu bohatého na krevní destičky (dále jen PRF). Tento typ fibrinu obsahuje vyšší koncentraci cytokinů, které se oproti PRP uvolňují pozvolněji. Takto upravený preparát má vysoký potenciál pozitivně ovlivňovat hojení měkkých tkání, kostí i chrupavek (1, 12, 26). Jedná se o druhou inovovanou generaci, která se již v medicíně hojně několik let běžně užívá (22). PRF na rozdíl od PRP má výhody v tom, že se jedná o stabilnější substanci s pomalejším a prolongovaným uvolňováním růstových faktorů, čím se výrazně zvyšuje efekt působení růstových faktorů v aplikované oblasti, snáze a levněji se připravuje (26). Je zcela autologní, tj. bez přídavku cizích substancí, tímto je minimalizováno riziko vzniku alergické reakce po aplikaci, jak tomu bývá v některých případech po aplikaci PRP. PRF se dá využívat multi-

oborově, nejen v ortopedii a traumatologii, ale též ve stomatologické, plastické chirurgii a cévní chirurgii, kde bylo prokázáno po aplikaci PRF urychlení hojení měkkých tkání (12, 26).

V této práci prezentujeme první část výsledků prospektivní randomizované studie srovnávající nálezy na magnetické rezonanci (dále jen MRI) šlachového štetu u dvou skupin pacientů (jedna skupina s aplikací PRF na štep a druhá bez aplikace PRF), kterým byla provedena anatomická rekonstrukce LCA single-bundle technikou pomocí autoštetu *musculus semitendinosus* (m. ST) a *gracilis* (m. G).

MATERIÁL A METODIKA

Pacienti zařazení do této studie byli operováni v období od dubna 2012 do března 2014. Jednalo se o prospektivní randomizovanou komparativní studii, před jejímž začátkem jsme nejprve připravili její design. Pacientům s dobrou compliance a motivací navrátit se k původním aktivitám byla nabídnuta možnost účastnit se této studie. Pokud předběžně souhlasili, byli důkladně poučeni o jejím průběhu a podmínkách, poté podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Byly stanoveny následující tři hypotézy:

1. hypotéza – ve skupině pacientů, kterým bude během operačního výkonu aplikován PRF na štep a do kostních kanálů, bude při pooperačním hodnocení nálezů na MRI prokázáno rychlejší vhojování a současně i ligamentizace štetu, tj. výraznější změna homogenity a intenzity signálu štetu LCA na MRI operovaného kolena, v porovnání s pacienty bez použití PRF.

2. hypotéza – pacienti, u kterých se použil peroperačně PRF, budou mít statisticky významně vyšší procento dřívějšího návratu k předúrazovým aktivitám a menší deficit rozsahu hybnosti operovaného kolena (ROM).

3. hypotéza – skupina s peroperační aplikací PRF bude mít statisticky významně lepší výsledky hodnocených subjektivních i objektivních kritérií.

Vzhledem k rozsahu studie v této publikaci prezentujeme čtenářům pouze výsledky analýzy MRI nálezů, jedná se tedy o 1. část prezentace výsledků.

Soubor pacientů

Do studie bylo na jejím začátku zařazeno celkem 40 pacientů (20 pacientů do skupiny s aplikací PRF a 20 do skupiny bez aplikace PRF) splňujících indikační a vylučující kritéria, která jsou shrnuta v tabulkách 1 a 2. V průběhu jednoho roku sledování jsme vyřadili celkem 7 sledovaných (tři ze skupiny 1 a čtyři ze skupiny 2) z důvodu nedodržení pravidel studie. S odstupem 6 a 12 měsíců od operace jsme zhodnotili MRI nálezy celkem u 33 pacientů, u 10 žen a 23 mužů (21 pravé/12 levé koleno) s průměrným věkem 29,1 let (28,2 let ve skupině 1 / 29,9 let ve skupině 2). Jednalo se o 17 sledovaných ve skupině 1 (ACLR s aplikací PRF) a 16 ve skupině 2 (ACLR bez aplikace PRF). Průměrná doba operace od úrazu byla 15,9 týdne.

Tab. 1. Kritéria pro zařazení do studie

Indikační kritéria	věk 18–45 let
	kompletní izolovaná ruptura min. 6 týdnů a max. 6 měsíců od úrazu
	motivace k návratu do předúrazové sportovní zátěže
Vylučující kritéria	předchozí poranění téhož kolena
	úraz nebo operace druhého kolena
	ruptura obou menisků
	ruptura jednoho menisku vyžadující resekci více než 1/3
	provedení sutury menisku
	chondropatie III. nebo IV. stupně dle Outerbridge
	multiligamentózní poranění kolena
	známky zánětu nebo gonartrózy
	přítomnost růstových fýz
	kontraindikace k provedení MRI

Tab. 2. Demografická data

Soubor pacientů	Celkem	Skupina 1	Skupina 2
Počet zhodnocených pacientů	33	17	16
Průměrný věk (roky)	29,1	28,2	29,9
Pohlaví: ženy/muži	10/23	4/13	6/10
Průměrný odstup operace od úrazu (týdny)	15,9	16,6	19,1
Operovaná strana: pravá/levá	21/12	6/11	15/1

Metodika

Pacienti splňující výše zmíněná kritéria byli zařazení do jedné ze skupin na základě randomizace provedené na začátku operačního výkonu obálkovou metodou. Pacienti nebyli před operací ani v průběhu pooperačního sledování informováni, do jaké skupiny jsou zařazení, tzn. nevěděli, zda-li jim v průběhu operace byl nebo nebyl aplikován PRF. Toto opatření minimalizovalo riziko zkreslení subjektivního hodnocení výsledků.

První skupině pacientů (skupina 1) byl v průběhu operačního výkonu aplikován fibrin bohatý na krevní destičky jak do předvrtaných kanálů ve femuru a tibii (intraoseálně), tak i přímo na povrch vlastního šlachového štetu (intraartikulární část). Druhá skupina pacientů (skupina 2) byla kontrolní, se stejným operačním postupem ACLR, ale bez aplikace PRF.

Operační postup

Všichni sledovaní pacienti byli operováni v celkové narkóze. Definitivní zarazení pacientů do studie proběhlo až na začátku vlastního artroskopického výkonu (dále jen ASK). Po úvodu do celkové anestezie jsme nejprve vyšetřili míru laxity operovaného i zdravého kolena. Provedli jsme diagnostickou artroskopii, a jestliže pacient splňoval výše zmíněná indikační kritéria a nebyla přítomna kritéria vylučující, mohl být definitivně zařazen do studie. Předoperační vyšetření, randomizaci a samotný operační výkon u všech sledovaných provedl jeden operátor.

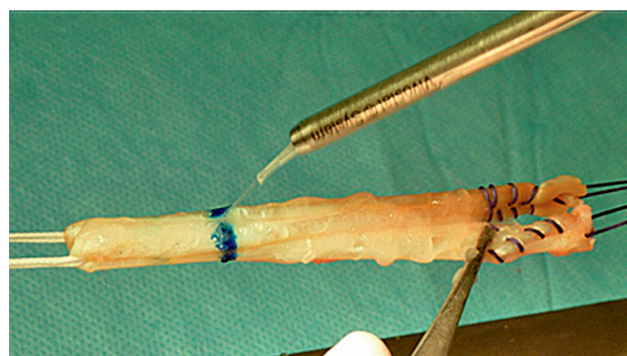
U pacientů ve skupině 1 byla nutná předoperační příprava PRF v systému Vivostat, skládajícího se z procesoru a aplikátoru. Systém Vivostat slouží k přípravě

dvou substancí: autologního fibrinového lepidla a/nebo fibrinu bohatého na krevní destičky, které jsou nosičem destičkových růstových faktorů. PRF obsahoval 7x více krevních destiček než jsou fyziologické hodnoty v plné krvi (1 050 000–2 100 000/l). Fibrin je nosičem destiček, okamžitě po aplikaci polymerizuje, a tím vytváří pevnou stabilní strukturu přímo v místě aplikace (1).

Každému pacientovi ze skupiny 1 jsme na operačním sále po zařazení do studie odebrali do speciálního setu 120 ml žilní krve. Set byl vložen do systému Vivostat (procesor) určeného k přípravě PRF. Následně proběhla separace trvající 25 minut. Bylo získáno 5–6 ml fibrinu bohatého na krevní destičky. Získaný PRF byl poté vložen do speciálního endoskopického aplikátoru, pomocí kterého byla provedena peroperační aplikace PRF do cílového místa působení.

Vlastní operační výkon ACLR byl u obou skupin prakticky totožný. Lišil se pouze tím, že ve skupině 1 byl aplikován PRF a ve skupině 2 nikoliv. Po provedení diagnostické artroskopie jsme pokračovali odběrem vždy obou šlach *musculus semitendinosus* (m. ST) a *musculus gracilis* (m. G). Odběr šlach jsme prováděli z anteromedialní kožní incize v úrovni *pes anserinus*. Následovala sutura *pes anserinus* a příprava štetu asistentem na výsledné průměry 7,5–10 mm. Vždy jsme použili šlachy m. ST i šlachy m. G. Vzhledem k tomu, že závažná femorální fixace má u hamstringového štetu lepší biomechanické vlastnosti (9), jsme k femorálnímu kotvení štetu použili závažnou fixaci implantátem Tigh-trope (Arthrex), kterým byly obě šlachy před prošíáním provlečeny. Šlachové štetpy jsme dále přeložili na polovinu k dosažení kvadrúštetu s adekvátním průměrem. Takto získaný štep byl následně prošit a tonizován na speciální lavici k tomu určené. U první skupiny pacientů jsme na štep aplikovali část získaného PRF pomocí speciálního aplikátoru již po tonizaci před zavedením štetu do kolena (obr. 1).

V průběhu přípravy štetu asistentem operátor pokračoval ve vlastní ACLR. Bylo standardně využito tří operačních vstupů, aby bylo dosaženo anatomického uložení štetu, jak bylo v minulosti publikováno (20, 27). Anterolaterální port (AL) jsme využili pro dokonalou vizualizaci tibiálního úponu LCA, ten ale neumožňoval dostatečnou přehlednost mediální stěny laterálního kondylu femuru



Obr. 1. Aplikace PRF endoskopickým aplikátorem na povrch štetu po jeho přípravě na pracovním stole.

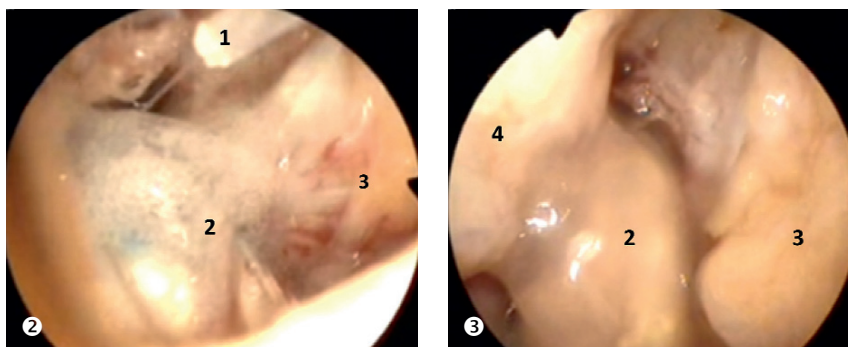
(CLF). Proto jsme dále použili i anteromedální (AM) a akcesorní anteromedální (AAM) porty. AM port byl vhodný zejména pro zavedení optiky ke správné vizualizaci v průběhu cílení femorálního úponu LCA a AAM port byl využíván jak pro zavedení optiky, tak jako pracovní během cílení a vrtání femorálního kanálu. Oblast původního tibiálního a femorálního úponu byla zbavena zbytků nativního LCA, aby bylo možné označit centra původního úponu na femuru a tibií. Výjimečně jsme byli nuceni provést notchplastiku. Průměry štěpu byly měřeny na přípravovací lavici s přesností na 0,5 mm a velikost použitého vrtáku byla stejná jako nameřený průměr štěpu.

V obou sledovaných skupinách jsme nejprve označili centrum nativního úponu LCA na tibií, tj. přesně mezi úponem PL a AM porce LCA. Následovalo předvrtání tibiálního kanálu pod úhlem 45–55° vůči rovině plata tibie. Femorální kanál byl cílen a poté předvrtán z AAM portu opět do centra původního femorálního úponu LCA, tj. mezi AM a PL porci, mírně distálně od laterálního interkondylárního hřebene uloženého na mediální stěně laterálního kondylu femuru. Cílení a vrtání femorálního kanálu bylo prováděno až po převedení kolena do maximální flexe tzn. přibližně 120°.

U operovaných ze skupiny 1 jsme po vypuštění tekutiny z kolena aplikovali druhou část PRF jak do nitra tibiálního, tak i femorálního kanálu. Následně jsme do kolena protáhli připravený kvadruštěp, na jehož povrchu byla již dostatečná vrstva předem aplikovaného PRF. Ve skupině 2 jsme po vypuštění tekutiny z kolena zavedli štěp zcela bez aplikace PRF. Následovalo ukotvení fixačního implantátu Tighropu ACLR® za zevní kortikalis CLF a dotažení štěpu do femorálního kanálu ve femuru. Poté byl vyzkoušen pohyb kolena a vyloučen mechanický konflikt štěpu, jak o strop interkondylické fosy, CLF a zároveň o zadní zkřížený vaz. Tibiální fixaci jsme prováděli interferenčním vstřebatelným šroubem Inion (Smith and Nephew) délky 25–30 mm s průměrem o 1 mm větším než byl vrtaný tibiální kanál. Štěp byl fixován v 10–20° flexi kolena. Na závěr operačního výkonu jsme pod kontrolou optiky aplikovali zbytek PRF znovu na povrch intraartikulární části štěpu LCA (obr. 2, 3). Na závěr výkonu jsme vyšetřili laxitu kolena tzn. pivot shift test, Lachmannův test a přední zásuvkový test. Pokud byly tyto testy negativní, ukončili jsme operační výkon bez zavedení odsavného drénu a přiložili rigidní ortézu na koleno ve 20° flexi.

Režim po operaci u obou skupin pacientů

Pooperační režim a rehabilitace byly stejné u obou skupin sledovaných a neodlišovaly se od běžně užívaného pooperačního režimu po rekonstrukčních operacích LCA.



Obr. 2 a 3. Artroskopický pohled do levého kolenního kloubu optikou v AM portu po vypuštění fyziologického roztoku z kloubu v průběhu aplikace PRF na nitrokloubní část zavedeného štěpu LCA endoskopickým aplikátorem zavedeným do AL portu (obr. 2). Finální pohled do kloubu po aplikaci PRF (obr. 3), kdy je patrné kompletní pokrytí štěpu gelovitou stabilní vrstvou PRF. (1 – endoskopický aplikátor, 2 – nitrokloubní část štěpu LCA, 3 – mediální kondylu femuru, 4 – zadní zkřížený vaz).

Pacienti byli hospitalizováni na dobu 24–48 hodin. Rigidní ortézu, kterou pacienti snímali pouze na rehabilitaci, jsme doporučovali ponechat po dobu 2–3 týdnů od výkonu a chůzi s odlehčením o holích po dobu 5–6 týdnů dle průběhu rehabilitace. Řízenou rehabilitaci pacienti zahájili od 2. pooperačního dne. Fyzioterapeut procvičoval s pacientem jak krajní extenzi kolena, tak postupně navyšoval rozsah flexe kloubu až do plného rozsahu hybnosti. Pacientům byla aplikována preventivní dávka nízkomolekulárního heparinu po dobu 3–4 týdnů od výkonu. V obou skupinách jsme povolili zahájení plné sportovní zátěže od začátku 7. pooperačního měsíce.

Způsob posuzování pooperačních MRI nálezů na štěpu LCA

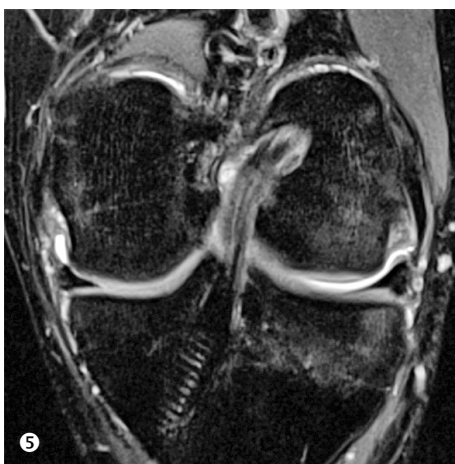
Rychlost a kvalita vhojování a ligamentizace štěpu byla posuzována na MRI 3 Tesla kolena u obou skupin pacientů v 6. a 12. pooperačním měsíci. Využili jsme již běžně v literatuře doporučovaný „LCA protokol“ (4), který na našem pracovišti již několik let standardně používáme nejen při diagnostice poranění LCA, ale i k posuzování pooperačních nálezů na štěpu. „LCA protokol“ se skládal z následujících sekvencí: T2 v axiální rovině, PD v sagitální a koronární rovině, T1 v koronární rovině, T2 DE 3D iso v sagitální rovině (3 mm šíře) a dále doplněný o šikmé sagitální (obr. 4, 6, 7) a koronární (obr. 5) řezy, tzn. skloněné dle průběhu štěpu LCA, v PD sekvencích (2 mm šíře).

Radiologem byly posuzovány následující tři parametry:

1. Intenzita signálu štěpu LCA, která odpovídala stupni ligamentizace štěpu. Na základě intenzity signálu byly tyto nálezy rozděleny do tří skupin:

- kompletně prohojený (ligamentizovaný) štěp s výraznou hypointenzitou,
- částečně prohojený štěp s okrsky smíšené intenzity signálu v jeho průběhu,
- štěp bez známek prohojování.

2. Druhým posuzovaným parametrem byl rozsah kostního edému v okolí kanálů ve femuru a tibií prokazující míru přihojování štěpu.



Příklady MRI nálezů různých pacientů zařazených do skupiny 1 tzn. s aplikací PRF (viz obr. 4–7).

Obr. 4. Kompletně prohojený (ligamentizovaný) štěp v celém rozsahu s výraznou hypointenzitou na šikmých sagitálních řezech v 6. pooperačním měsíci.

Obr. 5. Částečně prohojený štěp s okrsky smíšené intenzity signálu v šikmých koronárních řezech v 6. pooperačním měsíci.

Obr. 6. Částečně prohojený štěp na šikmých sagitálních řezech v 6. pooperačním měsíci.

Obr. 7. Kompletně prohojený štěp v celém rozsahu na šikmých sagitálních řezech ve 12. pooperačním měsíci.

3. Třetím úkolem radiologa bylo posoudit, zda-li je struktura štěpu intaktní v celém jeho průběhu, případně zda došlo k částečnému nebo kompletnímu selhání štěpu.

Posuzující radiolog nebyl informován o tom, do které ze skupin byl hodnocený pacient zařazen. Způsob hodnocení ostatních subjektivních a objektivních posuzovaných kritérií a výsledky budou předmětem další publikace, tzn. v části 2.

Statistické zhodnocení MRI výsledků

Ke statickému zhodnocení MRI nálezů selhání štěpu a přítomnosti změn homogenity a intenzity signálu štěpu mezi zkoumanými skupinami jsme využili Fisherův exaktní test. Statistické zhodnocení provedl nezávislý statistik. Statistická významnost byla stanovena na hranici 0,05.

VÝSLEDKY

Výsledky v 6. pooperačním měsíci

Nezávislý radiolog při zhodnocení nálezů na štěpu LCA na MRI 3T v 6. pooperačním měsíci nezaznamenal u žádného z posuzovaných ve skupině 1 (ACLR s aplikací PRF) známky kompletního ani částečného selhání štěpu. Ve skupině 2 (ACLR bez aplikace PRF) prokázal kompletní selhání štěpu u jednoho z posuzovaných (6,25 %)

a parciální selhání štěpu také u jednoho pacienta (6,25 %), celkem tedy ve dvou případech (12,5 %) popsal narušení kontinuity štěpu. Tento rozdíl mezi oběma skupinami v 6. měsíci nebyl statisticky významný ($p = 0,23$). V 6. měsíci bylo dále prokázáno, že ve skupině 1 byl přítomný kostní edém v okolí nitrokostních částí štěpu jak na femuru, tak na tibií u 16 ze 17 hodnocených (94,1 %) a ve skupině 2 u 13 ze 16 posuzovaných (81,3 %). Tento rozdíl nebyl shledán statisticky významným ($p = 0,096$). Na základě posuzování intenzity signálu štěpu byl v 6. měsíci popsán nález intenzity na štěpu jako kompletně prohojený (ligamentizovaný) v celém rozsahu (obr. 4) pouze u devíti (52,9 %) ze skupiny 1 a u šesti (37,5 %) ve skupině 2 ($p = 0,061$), dále jako částečně prohojený štěp (obr. 5, 6) s okrsky smíšené intenzity v jeho průběhu (vždy se jednalo o neprohojený štěp v centrální části nitrokloubního úseku) u osmi (47,1 %) ve skupině 1 a u osmi (50 %) ve skupině 2. U zbývajících dvou pacientů (12,5 %) ve skupině 2 byl nález hodnocen jako štěp bez známek hojení (graf 1). V těchto dvou případech se jednalo o dva pacienty s částečným nebo kompletním selháním štěpu viz výše. Rozdíl v prohojování štěpu mezi skupinami nebyl sice statisticky významný, ale přibližoval se statistické významnosti u kompletně prohojeného štěpu ve prospěch skupiny 1. Přehlednou prezentaci našich výsledků představujeme také v tabulce 3.

Výsledky ve 12. pooperačním měsíci

Ve skupině 1 (ACLR s aplikací PRF) nebyl ani jednou popsán nález kompletního ani částečného selhání štepů ve 12. měsíci. Ve skupině 2 (ACLR bez aplikace PRF) prokázal radiolog u stejných dvou pacientů jako v 6. měsíci kompletní (6,25 %) či parciální (6,25 %) selhání štepů. Tento rozdíl mezi oběma skupinami ve 12. měsíci opět se nejevil statisticky významným ($p = 0,23$). Dále se prokázalo, že ve skupině 1 byl přítomen perzistující kostní edém v okolí nitrokostní části štepů u 4 ze 17 hodnocených (23,5 %) a ve skupině 2 u 6 ze 16 posuzovaných (37,5 %) (tab. 3). Rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,43$). Kompletně prohojený štep v celém rozsahu (obr. 7) se objevil u 16 (94,1 %) ze skupiny 1 a u dvanácti (75 %) ve skupině 2 (graf 2). Tento posuzovaný parametr nebyl mezi skupinami statisticky významný ($p = 0,26$). Částečně prohojený štep se objevil pouze u jednoho (5,9 %) ve skupině 1 a u dvou (12,5 %) ve skupině 2. U zbývajících dvou pacientů (12,5 %) ve skupině 2 byl nález hodnocen jako štep bez známek hojení. Jednalo se o dva pacienty s částečným nebo kompletním selháním štepů viz výše.

Srovnání nálezů v 6. versus 12. měsíci

Při srovnání posuzovaných parametrů v čase pro každou sledovanou skupinu zvlášť, tzn. každého parametru v 6. měsíci versus ve 12. měsíci, jsme zjistili statisticky významné vylepšení vhojení kosti do šlachového štepů v kanálech (posuzováno mírnou edému kosti v okolí štepů) jak ve skupině 1 ($p = 0,0002$), tak ve skupině 2 ($p = 0,032$) ve prospěch 12. měsíce. Dále se potvrdil statisticky významně vyšší výskyt kompletně ligamentizovaných štepů ve 12. měsíci oproti 6. měsíci u obou skupin sledovaných ($p = 0,004$ pro skupinu 1, $p = 0,012$ pro skupinu 2). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu selhání štepů v čase (tzn. 12. měsíc versus 6. měsíc) pro každou ze skupin zvlášť.

DISKUSE

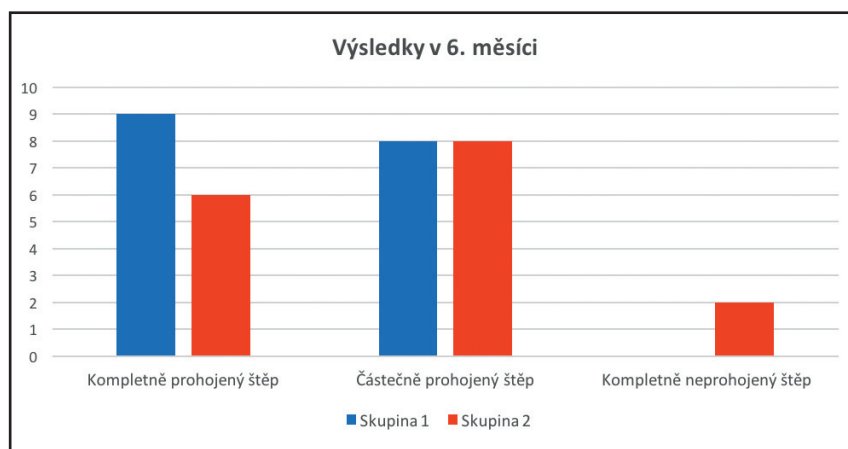
Nejpodstatnějším výsledkem naší studie je fakt, že ani u jednoho z posuzovaných parametrů na MRI, tzn. 1. výskyt selhání štepů, 2. míra kostního edému v okolí nitrokostních částí štepů, 3. stupeň ligamentizace štepů, jsme neprokázali ve stejném čase staticky významný rozdíl mezi oběma posuzovanými skupinami, tzn. mezi skupinou 1 s aplikací PRF během anatomické rekonstrukce

Tab. 3. Výsledky popisu MRI

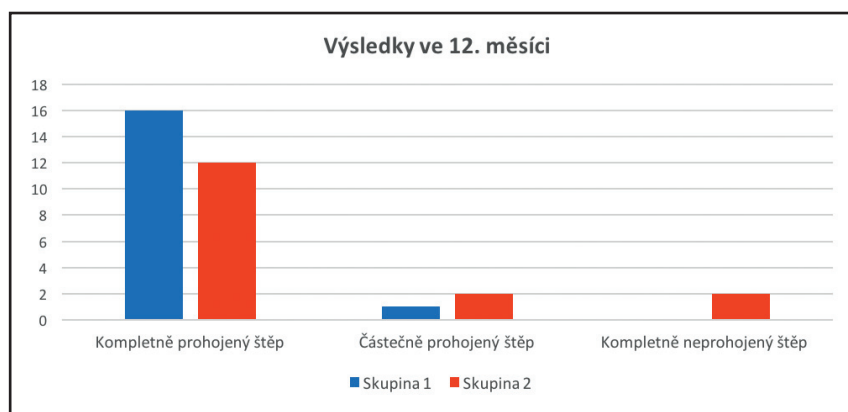
Výsledky v 6. měsíci	Skupina 1	Skupina 2	p value
kompletní selhání štepů	0	1	
částečné selhání štepů	0	1	0,23
edém kosti v okolí štepů	16 (94,1%)	13 (81,3%)	0,096
kompletně prohojený štep	9 (52,9%)	6 (37,5%)	
částečně prohojený štep	8 (47,1%)	8 (50%)	
kompletně neprohojený štep	0	2 (12,5%)	0,061
Výsledky ve 12. měsíci			
kompletní selhání štepů	0	1 (6,25%)	
částečné selhání štepů	0	1 (6,25%)	0,23
edém kosti v okolí štepů	4 (23,5%)	6 (37,5%)	0,43
kompletně prohojený štep	16 (94,1%)	12 (75%)	
částečně prohojený štep	1 (5,9%)	2 (12,5%)	
kompletně neprohojený štep	0	2 (12,5%)	0,26

LCA a skupinou 2, kde jsme během stejného výkonu PRF neaplikovali. Pouze v jednom z hodnocených parametrů došlo k přiblížení se k hladině statistické významnosti. Jednalo se o parametr stupně prohojení štepů, a to pouze v 6. měsíci, kdy byl rozdíl ve výskytu kompletního prohojení mezi oběma skupinami na

Graf 1. Porovnání výsledků MRI mezi skupinou 1 (s aplikací PRF, modrá barva) a skupinou 2 (bez aplikace PRF, červená barva) v 6. pooperačním měsíci



Graf 2. Porovnání výsledků MRI mezi skupinou 1 (s aplikací PRF, modrá barva) a skupinou 2 (bez aplikace PRF, červená barva) ve 12. pooperačním měsíci



hodnotě $p = 0,061$ ve prospěch skupiny 1, tzn. s aplikací PRF během ACLR.

V české ani světové literatuře jsme doposud nezaznamenali práci, která by prezentovala výsledky obdobné studie, tzn. posuzovala případný přínos aplikace fibrinu bohatého na krevní destičky (PRF) v průběhu anatomické rekonstrukce předního zkříženého vazů. Bylo však prezentováno několik studií hodnotících vliv aplikace plazmy bohaté na krevní destičky (PRP) v ortopedii např. i v průběhu anatomické rekonstrukce LCA, a to jak v české, tak světové literatuře (3, 10, 13, 18, 23). V literatuře je dále přítomna řada prací prezentujících mírně odlišné výsledky aplikace PRP s cílem ovlivnění hojení měkkých tkání pohybového aparátu jak u lidí, tak u zvířat (5, 16, 24, 25).

Pokud bychom se zaměřili na články věnující se účinkům aplikace fibrinu bohatého na krevní destičky (PRF), převažují studie posuzující jeho efekt zejména v oborech stomatologické, plastické chirurgie a chirurgie, kde jsou prezentovány zpravidla pozitivní výsledky ve smyslu podpory hojení ran, měkkých tkání, ale i kostí a chrupavek (1, 12, 22, 26).

Dále bylo prokázáno, že vhodně zvolený protokol MRI lze používat nejen k diagnostice poranění LCA, ale také k verifikaci stupně ligamentizace štetu LCA a dále i jeho přihojování ke kosti (4, 13, 14, 18). Weiler a kol. prezentovali korelaci změn intenzity signálu štetu LCA na MRI v závislosti na průběhu hojení u zvířat (24). Proto jsme v naší studii tohoto faktu využili a jako jednu z metod posouzení objektivních výsledků jsme využili MRI prováděnou v 6. a 12. pooperačním měsíci. K tomuto účelu jsme využili upraveného „LCA protokolu“ s využitím šikmých koronárních i sagitálních řezů skloněných vzhledem k průběhu LCA v kolenní (4).

Z důvodu absence literárních výsledků aplikace PRF během ACLR jsme nuceni v následující části diskuse výsledky naší studie posuzující vliv aplikace PRF během ACLR komparovat s literárními výsledky nejbližšího produktu, kterým je PRP u stejné operační techniky. Recentní práce Adrioly a kol. shrnuje závěry systematického zhodnocení 32 preklinických a klinických studií zaměřených na vliv aplikace PRP během ACLR (2). Analýza výsledků preklinických studií potvrdila, že použití PRP pozitivně ovlivňuje hojivý potenciál štetů, a to jak histologické, tak i biomechanické vlastnosti. Naopak výsledky prezentované v klinických studiích nejsou jednoznačné. Bylo prokázáno, že aplikace PRP je bezpečnou metodou, která může potenciálně pozitivně ovlivňovat vhojování a ligamentizaci štetu. My jsme v naší studii nezaznamenali na MRI ve skupině 1 s aplikací PRF nálezy podezřelý z komplikace související s aplikací PRF. Dále jsme v 6. pooperačním měsíci zjistili vyšší procento kompletně prohojených štetů ve skupině s PRF (tab. 3, graf 1). Rozdíl však nebyl statisticky významný, pouze se v 6. měsíci hladině statistické významnosti přibližoval ($p = 0,061$).

Problematickou ovlivnění přestavby intraartikulární části štetu LCA pomocí aplikace gelu s PRP se zabývala

studie Radice a kol. z roku 2010 (17). Tito autoři prokázali v komparativní studii urychlení prohojování štetů ve skupině s PRP až o 48 % oproti skupině bez PRP. Průměrná doba, kdy byl MRI nálezy na štetu homogenní ve skupině s PRP, byla 179 dní, oproti 369 dnům ve skupině bez PRP. My jsme v naší studii dosáhli kompletního prohojení štetu v 6. měsíci ve skupině s PRF u 52,9 % a ve skupině bez PRF u 37,5 % ($p = 0,061$). Ve 12. měsíci však došlo k nárůstu počtu kompletně prohojených štetů na 94,1 % ve skupině 1 versus 75 % ve skupině 2 ($p = 0,26$). Lze tedy konstatovat, že aplikace PRF vylepšila ligamentizaci štetu zejména v období do 6. pooperačního měsíce. Nejednalo se však o statisticky významné vylepšení.

V české recentní literatuře prezentují své výsledky aplikace PRP v průběhu anatomické rekonstrukce autoři Komzák a kol. (10). Ti ve své prospektivní randomizované studii aplikovali PRP během ACLR pomocí injekční jehly jak do kostního kanálu ve femuru a tibii, tak do samotného štetu a porovnávali nálezy na MRI ve 3. a 12. pooperačním měsíci u této skupiny oproti skupině bez aplikace PRP. Neprokáali však urychlení přestavby štetu ani pozitivní ovlivnění na jeho vhojování do kostních kanálů ve skupině s PRP ve stejném čase. Dokázali pouze statisticky významnou progresi ligamentizace a vhojování štetu do kosti v čase mezi 3. a 12. měsícem.

Za limitaci naší studie lze považovat fakt, že zhodnocený soubor pacientů byl relativně malý. Velikost souboru byla negativně ovlivněna omezenými finančními možnostmi na nákup setů potřebných pro přípravu PRF. Tento projekt byl financován ze „Specifického výzkumu Univerzity Karlovy v roce 2012“. Domníváme se, že by bylo v budoucnu vhodné provést obdobnou studii, ale u velkého počtu pacientů a ze získaných výsledků poté přinášet závěry a doporučení použitelná v běžné praxi.

Na základě výsledků předkládaných v této 1. části studie lze konstatovat, že se nepodařilo potvrdit hypotézu č. 1. Ostatní výsledky budou publikovány ve druhé části článku zaměřeném na klinické výsledky u sledovaných skupin pacientů.

ZÁVĚR

Na základě výsledků 1. části naší studie lze konstatovat, že se nám nepodařilo prokázat, že po aplikaci fibrinu bohatého na krevní destičky dochází ke statisticky významnému urychlení vhojování ani ligamentizace štetu po anatomické rekonstrukci předního zkříženého vazů kolena. Na základě výsledků MRI však bylo ve skupině s PRF zjištěno vyšší procento ligamentizovaných a přihojených štetů ke kosti i nižší výskyt selhání štetu oproti skupině bez aplikace PRF jak v 6., tak i ve 12. měsíci. Tyto rozdíly však nebyly statisticky významné. Ze studie tedy vyplývá pozitivní vliv aplikace PRF na hojení štetu po ACLR, je však nutno verifikovat výsledky na větším souboru pacientů, aby bylo možno tuto metodu doporučit do běžné klinické praxe.

Literatura

- Alviti F, Gurzi M, Santilli V, Paoloni M, Padua R, Bernetti A, Bernardi M, Mangone M. Achilles tendon open surgical treatment with platelet-rich fibrin matrix augmentation: biomechanical evaluation. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56:581–585.
- Andriolo L, Di Matteo B, Kon E, Filardo G, Venieri G, Marcacci M. PRP augmentation for ACL reconstruction. *Biomed Res Int.* 2015;371–386.
- Bissell L, Tibrewal S, Sahni V, Khan WS. Growth factors and platelet rich plasma in anterior cruciate ligament reconstruction. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2015;10:19–25.
- Casagrande B U, Maxwell N J, Kavanagh E C, Towers J D, Shen W, Fu F H. Normal appearance and complications of double-bundle and selective-bundle anterior cruciate ligament reconstructions using optimal MRI techniques. *Am J Roentgenol.* 2009;192:1407–1415.
- de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008;36:1171–1178.
- Feller J, Webster KE. Return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction. *Int. Orthop.* 2013;37:285–290.
- Frei R, Biosca FE, Handl M, Trc T. The role of growth factors in the human organism and their use in medicine, especially in orthopedics and traumatology. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2008;75:247–252.
- Hart R, Kučera B, Safi A. Hamstringy versus quadriceps u dvou-svazkových rekonstrukcí předního zkříženého vazů. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2010;77:296–303.
- Kautzner J, Držik M, Handl M, Povýšil C, Kos P, Trč T, Havlas V. [Structural damage to the hamstring graft due to interaction with fixation material and its effect on biomechanical properties of ACL reconstruction]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017;84:101–105.
- Komzák M, Hart R, Šmíd P, Puskeiler M, Jajtner P. [The effect of platelet-rich plasma on graft healing in reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint: prospective study]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2015;82:135–139.
- Lee BI, Kim BM, Kho DH, Kwon SW, Kim HJ, Hwang HR. Does the tibial remnant of the anterior cruciate ligament promote ligamentization? *Knee.* 2016;23:1133–1142.
- Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin-wound repair and regeneration. 2008;16:356–363.
- Li H, Chen S, Tao H, Li H, Chen S. Correlation analysis of potential factors influencing graft maturity after anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2014;2:2325967114553552.
- Li HY, Li H, Wu ZY, Chen JW, Chen SY. MRI-based tendon bone healing is related to the clinical functional scores at the first year after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon autograft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* [Epub 2017 May 15] 2018;26:615–621.
- Naraoka T, Kimura Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Ishibashi Y. Is remnant preservation truly beneficial to anterior cruciate ligament reconstruction healing? Clinical and magnetic resonance imaging evaluations of remnant-preserved reconstruction. *Am J Sports Med.* 2017;45:1049–1058.
- Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Bellotti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;29:CD010071.
- Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010;26:50–57.
- Seijas R, Ares O, Catala J, Alvarez-Díaz P, Cusco X, Cugat R. Magnetic resonance imaging evaluation of patellar tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction with or without platelet-rich plasma. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013;21:10–14.
- Setiawati R, Utomo DN, Rantam FA, Ifran NN, Budhiparama NC. Early graft tunnel healing after anterior cruciate ligament reconstruction with intratunnel injection of bone marrow mesenchymal stem cells and vascular endothelial growth factor. *Orthop J Sports Med.* 2017;5:2325967117708548.
- Van Eck CF, Fu FH. We have to eliminate nonanatomic anterior cruciate ligament tunnel placement as a cause of osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011;27:601–602.
- Van Eck CF, Widhalm H, Murawski C, Fu FH. Individualized anatomic anterior cruciate ligament reconstruction. *Phys Sportsmed.* 2015;43:87–92.
- Verma UP, Yadav RK, Dixit M, Gupta A. Platelet-rich fibrin: a paradigm in periodontal therapy – a systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017;7:227–233.
- Walder P, Paša L, Pavliška L. Aplikace plazmy obohacené o trombocyty a leukocyty k laterálnímu epikondylu humeru. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017;84:125–132.
- Weiler A, Forster C, Hunt P, Falk R, Jung T, Unterhauser FN. The influence of locally applied platelet-derived growth factor-BB on free tendon graft remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2004;32:881–891.
- Willits K, Kaniki N, Bryant D. The use of platelet-rich plasma in orthopedic injuries. *Sports Med Arthrosc.* 2013;21:225–230.
- Wong CC, Chen CH, Chan WP, Chiu LH, Ho WP, Hsieh FJ, Chen YT, Yang TL. single-stage cartilage repair using platelet-rich fibrin scaffolds with autologous cartilaginous grafts. *Am J Sports Med.* 2017;1:363546517719876.
- Zeman P, Koudela K Jr, Kasl J, Nepřaš P, Zeman J, Matějka J. Anatomická rekonstrukce LCA double- versus single-bundle technikou – zhodnocení krátkodobých klinických výsledků prospektivní randomizované studie. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2014;81:40–50.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. Petr Zeman, Ph.D., MBA
Pod kostelem 15
301 00 Plzeň
E-mail: zempet@centrum.cz