

Pronalaženje dokaza o učinkovitosti i sigurnosti autologne plazme bogate trombocitima za liječenje kroničnih rana: sustavni pregled literature

Josipović, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:592198>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Josipović

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI AUTOLOGNE
PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA ZA LIJEČENJE KRONIČNIH RANA:
SUSTAVNI PREGLED LITERATURE**

Diplomski rad

**Akademska godina:
2022./2023.**

**Mentor:
doc. dr. sc. Dario Leskur**

Split, listopad 2023.

**Kemijsko tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Nastavni predmet:

Tema rada: odobrena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: doc.dr.sc. Dario Leskur

PRONALAZENJE DOKAZA O UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI AUTOLOGNE PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA ZA LIJEČENJE KRONIČNIH RANA: SUSTAVNI PREGLED LITERATURE

Marija Josipović, 201809

Sažetak:

Cilj: Pronaći najnovije dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti autologne plazme bogate trombocitima u liječenju kroničnih rana.

Materijali i metode: Osnovu ovog istraživanja čini Cochrane sustavni pregled pod nazivom „*Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds (Review)*“. Provedeno je pretraživanje baza podataka MEDLINE i CENTRAL kako bismo identificirali najnovije randomizirane kontrolirane studije i nedavne sustavne preglede, objavljene nakon zadnje pretrage literature spomenutog Cochrane sustavnog pregleda. Kvaliteta ovog Cochrane sustavnog pregleda, kao i svih ostalih obrađenih sustavnih pregleda, procijenjena je putem AMSTAR-2 obrasca za ocjenu kvalitete.

Rezultati: Uz Cochrane sustavni pregled, identificirano je još 7 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i 4 sustavna pregleda sa provedenom meta analizom. U analizi rezultata tri istraživanja provedena na dijabetičkom ulkusu stopala, pokazano je poboljšanje procesa zacjeljivanja ulkusa u skupini pacijenata koji su primali terapiju autolognog PRP. Tri ispitivanja usmjerena na venske ulkuse, pružila su dokaze o smanjenju veličine ulkusa i ubrzanju vremena potrebnog za njihovo zacjeljivanje u grupi tretiranoj PRP-om. Također, jedno ispitivanje na dekubitusima pokazalo je sličan pozitivan učinak, sa smanjenjem veličine ulkusa u grupi koja je primila tretman PRP-a. Meta analize sva četiri sustavna pregleda sugeriraju pozitivan učinak PRP-a na proces cijeljenja rana. Posebno, jedan od sustavnih pregleda je, osim povećane stope zacjeljenja rane, istaknuo i značajno smanjenje stope amputacija u PRP skupini, u kontekstu liječenja dijabetičkih ulkusa stopala. Drugi sustavni pregled pak naglašava da je pozitivan učinak PRP-a najizraženiji u kontekstu venskih ulkusa, dok za druge vrste ulkusa rezultati nisu bili jednako uvjerljivi.

Zaključak: PRP pokazuje potencijalno pozitivan učinak u procesu cijeljenja rana, no za ojačanje pouzdanosti ovih nalaza potrebna su daljnja opsežnija istraživanja i precizna standardizacija protokola pripreme i primjene PRP-a.

Ključne riječi: *autologous platelet-rich plasma, PRP, PDGF, chronic wounds, ulcer, pressure ulcer, venous ulcer, ischemic ulcer, diabetic foot.*

Rad sadrži: 97 stranica, 1 sliku, 33 tablice, 80 referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član
3. doc. dr. sc. Dario Leskur, član-mentor

Datum obrane: 31. listopada 2023.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (PDF format) obliku pohranjen u knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Intergrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences

Scientific field: Pharmacy

Thesis subject: was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

Mentor: Dario Leskur, asst. prof, PhD

FINDING EVIDENCE OF EFFICACY AND SAFETY OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN TREATING CHRONIC WOUNDS: SYSTEMATIC REVIEW

Marija Josipović, 201809

Summary:

Objectives: To find the latest available evidence regarding the efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma (PRP) in treating chronic wounds.

Materials and methods: This study is based on the Cochrane systematic review titled "Autologous Platelet-Rich Plasma for Treating Chronic Wounds (Review)". Search of the MEDLINE and CENTRAL databases was conducted to identify the most recent randomized controlled trials and recent systematic reviews published after the last literature search of the mentioned Cochrane systematic review. The quality of this Cochrane systematic review, as well as all other processed systematic reviews, was assessed using the AMSTAR-2 tool for quality assessment.

Results: In addition to the Cochrane systematic review, we identified seven randomized controlled trials and four systematic reviews with meta-analyses. The analysis of the results from three studies conducted on diabetic foot ulcers demonstrated an improvement in the wound healing process in the group of patients receiving autologous PRP therapy. Three studies focused on venous ulcers provided evidence of reduced ulcer size and accelerated healing time in the group treated with PRP. Moreover, one study on pressure ulcers showed a similar positive effect, with a reduction in ulcer size in the PRP-treated group. Meta-analyses from all four systematic reviews suggest a positive effect of PRP on the wound healing process. Specifically, one of the systematic reviews not only highlighted an increased rate of wound healing but also a significant reduction in amputation rates in the PRP group, particularly in the context of diabetic foot ulcer treatment. Another systematic review emphasized that the positive effect of PRP was most notably noticed in relation to venous ulcers, while the results for other types of ulcers were not equally convincing.

Conclusion: PRP demonstrates potential positive effects on the wound healing process. However, further extensive research and precise standardization of PRP preparation and application protocols are needed to strengthen the reliability of these findings.

Keywords: autologous platelet-rich plasma, PRP, PDGF, chronic wounds, ulcer, pressure ulcer, venous ulcer, ischemic ulcer, diabetic foot.

Thesis contains: 97 pages, 1 figure, 33 tables, 80 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Asst. prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, chair person
2. Asst. prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD, member
3. Asst. prof. Dario Leskur, MPharm, PhD, member-supervisor

Defense date: 31st October 2023.

Printed and electronic (PDF format) version od thesis is deposited in Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 RANE	2
1.2 ZACJELJIVANJE RANA	2
1.2.1 UPALNA FAZA	3
1.2.2 PROLIFERACIJSKA FAZA	4
1.2.3 FAZA REMODELACIJE TKIVA	4
1.3 KRONIČNE RANE.....	5
1.3.1 ARTERIJSKI ULKUS	5
1.3.2 VENSKI ULKUS.....	6
1.3.3 NEUROPATSKI ULKUS	7
1.3.4 DEKUBITUS	8
1.3.5 DIJABETIČKI ULKUS STOPALA	9
1.4 PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA.....	10
1.4.1 TROMBOCITI.....	10
1.4.2 PRIPREMA PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA	12
1.4.3 PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA U LIJEČENJU RANA.....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. MATERIJALI I METODE.....	16
3.1 KRITERIJI ODABIRA STUDIJA COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	18
3.2 METODE PRETRAŽIVANJA ZA IDENTIFIKACIJU STUDIJA.....	19
3.3 PRIKUPLJANJE I ANALIZA PODATAKA	19
3.4 PROCJENA KVALITETE SUSTAVNIH PREGLEDA	23
4. REZULTATI.....	29
4.1 REZULTATI COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	30
4.1.1 OPIS STUDIJA.....	30
4.1.2 RIZIK OD PRISTRANOSTI U UKLJUČENIM STUDIJAMA (5)	40
4.1.3 UTJECAJ INTERVENCIJA.....	41
4.2 LITERATURA OBJAVLJENA NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA	46
4.2.1 UKLJUČENI RCT-OVI OBJAVLJENI NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA.....	46
4.2.2 UKLJUČENI SUSTAVNI PREGLEDI OBJAVLJENI NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA.....	60
5. RASPRAVA.....	70
6. ZAKLJUČAK	75
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	77

8. SAŽETAK	85
9. SUMMARY	87
10. ŽIVOTOPIS	89

Zahvala

Hvala mentoru, doc. dr. sc. Dariu Leskuru, na strpljenju, dragocjenoj pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, sestrama i dečku na razumijevanju, podršci i ljubavi koju su mi pružili tijekom pisanja ovog rada, ali i kroz cijelo razdoblje studiranja. Hvala što ste uvijek bili moj oslonac i pružali mi riječi ohrabrenja kada je to bilo potrebno.

Zahvaljujem svojim dragim prijateljima na svim divnim uspomenama koje smo podijelili tijekom ovih studijskih godina.

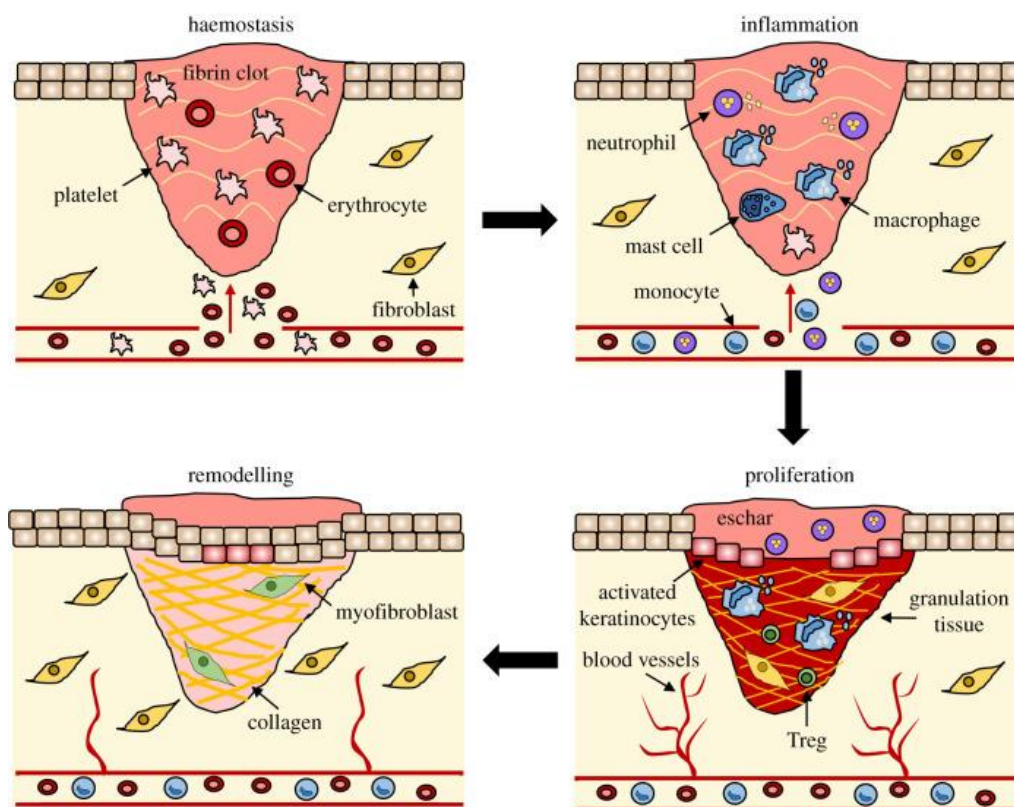
1. UVOD

1.1 RANE

Rana se opisuje kao prekid kontinuiteta tkiva kojim dolazi do narušavanja uobičajene strukture kože. Bilo da su uzrokovane nekom bolešću ili su nastale slučajnom ili namjernom fizičkom ozljedom zajedničko im je da uzrokuju oštećenje tkiva te započinju brojne stanične odgovore (1). Oštećenjem kože remeti se njena funkcionalnost i mogućnost obavljanja mnogobrojnih uloga. Jedna od važnijih uloga kože je zaštitna funkcija kojom kao barijera štiti unutarnje strukture od različitih vanjskih podražaja. Kako bi što bolje obavljala tu funkciju, koža kao složeni organ ima razvijen mehanizam za sanaciju oštećenja na svojoj površini koji nazivamo odgovor zacjeljivanja rana (2).

1.2 ZACJELJIVANJE RANA

Neposredno nakon ozljede tkiva započinje proces zacjeljivanja rana (3). On se provodi u 3 faze: upala, proliferacija i tkivna remodelacija (4). Ove faze su kontrolirane brojnim faktorima rasta i citokinima koji se oslobađaju na mjestu ozljede. Također, iako opisuju redosljed događaja u ovom složenom procesu, ne postoje jasno određene granice početka i završetka određene faze, već dolazi do njihovog preklapanja (5).



Slika 1. Faze zacjeljivanja tkiva (2)

1.2.1 UPALNA FAZA

U prvoj fazi cijeljenja aktiviraju se hemostatski procesi i stanični putevi upale (6). Hemostaza omogućuje zaustavljanje krvarenja. Zbog toga je u nekim radovima prikazana kao zasebna i prva faza cijeljenja, kako bi se naglasila njena važnost u ovom procesu (5). Ona započinje refleksnom vazokonstrikcijom ozlijeđene krvne žile kako bi se smanjilo krvarenje. Istovremeno trombociti dolaze u kontakt s ozlijeđenim endotelom te se preko receptora na svojoj površini vežu za subendotelni matriks. To rezultira aktivacijom primarne hemostaze i integrina. Aktivacija integrina omogućava trombocitima vezanje za komponente subendotelnog matriksa (kolagen, von WilleBrandtov faktor), odnosno pomaže pričvršćivanju na mjesto ozljede. Također, integrini sudjeluju u aktivaciji i agregaciji trombocita. Aktivirani trombociti mijenjaju oblik i počinju lučiti brojne aktivne tvari (adenozin difosfat (ADP), serotonin, Ca, histamin, tromboksan-A₂) koje potpomažu agregaciji i stvaranju trombocitnog čepa, ali i razne citokine (faktor rasta dobiven iz trombocita -PDGF, faktor rasta transformacije β -TGF- β , epidermalni faktor rasta -EGF, faktor rasta sličan inzulinu -IGF) koji će biti važni posrednici u nadolazećim fazama cijeljenja. Nakon primarne hemostaze dolazi do sekundarne hemostaze kojom se aktivira koagulacijska kaskada koja završava pretvorbom protrombina u trombin. Trombin će zatim cijepati fibrinogen u fibrin. Povezivanjem fibrina tvori se fibrinska mrežica koja veže trombinski čep i tvori tromb (7). Nakon procesa hemostaze i početne vazokonstrikcije u sljedećem koraku upalne faze karakteristična je povećana žilna propusnost. Ona nastaje djelovanjem eikozanoida (tromboksan A₂) koji potiče sintezu proupalnog interleukina 6 (IL-6) i prostaglandina E₂ (6,8).

Prostaglandin E₂ potiče angiogenezu i proliferaciju fibroblasta te u kasnijoj fazi cijeljenja, regulira ravnotežu između enzima matriksne metaloproteinaza (MMP) i tkivnih inhibitora MMP-a. Citokini koje su otpustili aktivirani trombociti privlače neutrofile, monocite i fibroblaste (6,8). Monociti sazrijevaju u makrofage, a neutrofile čiste mjesto ozljede od bakterija i staničnih ostataka obavljajući fagocitozu i lučenje proteolitičkih enzima i reaktivnih kisikovih spojeva (ROS). Nakon što su obavili svoju funkciju neutrofile podliježu apoptozi i fagocitozi od strane makrofaga. Aktivirani makrofagi zamjenjuju neutrofile i nastavljaju ubijati patogene, ali također imaju i bitnu ulogu za prijelaz u proliferativnu fazu (9). Makrofagi luče brojne citokine (interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL.6), faktor nekroze tumora α (TNF- α)) i faktore rasta (faktor rasta vaskularnog endotela - VEGF, PDGF, TGF- β) koji potiču angiogenezu i reepitelizaciju (2).

1.2.2 PROLIFERACIJSKA FAZA

U fazi proliferacije odvijaju se procesi poput reepitelizacije, stvaranja granulacijskog tkiva i angiogeneze. Granulacijsko tkivo je prijelazno tkivo koje sazrijeva u ožiljak, a zamjenjuje privremeni matriks od fibrinskog ugruška (10). U formiranju granulacijskog tkiva najbitniju ulogu imaju fibroblasti. Fibroblasti privučeni faktorima rasta dolaze na mjesto ozljede gdje proliferiraju i proizvode proteine ekstracelularne matrice (ECM): hijaluronan, fibronektin, proteoglikane i prokolagen tip 1 i 3 (1). Fibroblasti diferencirani u miofibroblaste imaju bitnu ulogu u kontrakciji rane kojom se smanjuje površina za reepitelizaciju (8).

Keratinociti i matične stanice u folikulima dlake sudjeluju u reepitelizaciji, odnosno obnavljanju epidermalnog sloja kože. Keratinociti na rubovima rana se aktiviraju kao odgovor na citokine i faktore rasta (EGF, TGF- α i faktor rasta keratinocita – KGF), te migriraju duž fibrinskog ugruška. Regulacija stanične adhezije dezmosomima omogućuje migraciju, a ona se odvija sve dok se migrirajuće stanice se počnu dodirivati (2,9,10).

Angiogeneza se odvija pod utjecajem faktora rasta VEGF, PDGF, TGF- α , TGF- β , bFGF (osnovni faktor rasta fibroblasta) koje otpuštaju trombociti, makrofagi i ozlijeđeno tkivo. Hipoksija u ozlijeđenom tkivu također potiče angiogenezu tako što potiče lučenje NO u endotelnim stanicama. Faktori rasta se vežu za receptore na endotelnim stanicama postojećih krvnih žila i aktiviraju lučenje proteolitičkih enzima koji razgrađuju endotelijalnu bazalnu membranu. To omogućuje proliferaciju i migraciju endotelnih stanica pomoću integrina. Matriksne metaloproteinaze (MMP) olakšavaju migraciju razgrađujući okolno tkivo i usmjeravajući endotelne stanice. Formiraju se vaskularni izdanci koji se spajaju u vaskularne petlje i tako tvore novonastale krvne žile koje se stabiliziraju uz pomoć stanica glatkih mišića i pericita (11).

1.2.3 FAZA REMODELACIJE TKIVA

Tkivna remodelacija, odnosno preuređenje tkiva je završna faza cijeljenja koja može potrajati i do dvije godine. U njoj dolazi do sazrijevanja granulacijskog tkiva u ožiljak koji poprima sličnu strukturu kao neozlijeđeno tkivo, ali ne i istu (12). Osnovna karakteristika ove faze je taloženje kolagena u rani (13). Točnije, kolagen tip III, koji se u velikoj mjeri nalazi u granulacijskom tkivu, se zamjenjuje kolagenom tipa I. To se događa uz pomoć strogo kontrolirane ravnoteže u sintezi i razgradnji kolagena u kojoj sudjeluju fibroblasti i matriksne metaloproteinaze (MMP). Dolazi i do stvaranja elastina koji pospješuje elastičnost kože (14).

Zamjenom kolagena povećava se čvrstoća tkiva. Kolagena vlakna u ožiljnom tkivu su formirana u obliku usporednih snopova za razliku od vlakna u neozlijeđenom tkivu koja su raspoređena u obliku pletiva (2,9). Miofibroblasti sadrže kontraktilna aktinska vlakna i provode kontrakciju rane tako da se vežu na fibronektinska i kolagenska vlakna i omogućuju suženje rane povlačeći vlakna. Nakon što se čvrstoća tkiva obnovila, miofibroblasti podliježu procesu apoptoze (7). S vremenom svi procesi završavaju i stanice uključene u zacjeljivanje rane odumiru apoptozom, te dolazi do formacije zrelog ožiljka (1).

Ovaj strogo kontroliran i složen proces najčešće dovodi do potpunog zatvaranja rane. Ipak, neki veći problemi u odvijanju faza zacjeljivanja mogu dovesti do stvaranja prevelikog ožiljka ili do nepotpunog zatvaranja rana (2).

1.3 KRONIČNE RANE

Kronične rane su rane koje ne slijede uobičajeni i brzi proces zacjeljivanja. Drugim riječima, kod kroničnih rana se ne postiže normalna anatomija i funkcionalnost u periodu od 3 mjeseca (15,16). Postoje različiti čimbenici koji utječu na nemogućnost cijeljenja rane. Hipoksija i upala su primjeri lokalnih čimbenika koji su normalno prisutni u procesu cijeljenja, ali ako dođe do kronične hipoksije tkiva ili produljenja upale, proces cijeljenja se narušava i produžuje. Isto tako, starija životna dob, stres, dijabetes, lijekovi (sistemski glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), kemoterapeutici), pretilost, konzumacija alkohola, pušenje i pothranjenost neki su od sistemskih čimbenika koji povećavaju rizik od poremećenog zacjeljivanja rana i razvoja kroničnih rana (17). U kronične rane ubrajamo: arterijski ulkus, venski ulkus nogu, neuropatski ulkus, dekubitus i dijabetički ulkus stopala (4).

1.3.1 ARTERIJSKI ULKUS

Arterijski ulkusi nastaju kao posljedica ishemije tkiva zbog slabog krvnog protoka. Lokalizirani su na stopalu, udaljeno od gležnja, najčešće na peti, nožnim prstima, između nožnih prstiju i na nekim izbočinama stopala koja trpe pritisak ili trljanje o obuću. Arterije i vene donjih udova su u uspravnom položaju izložene većem krvnom tlaku zbog gravitacije. To dovodi do zadebljanja endotelne bazalne membrane što ometa prolazak kisika u okolna tkiva. Manjak kisika dovodi do ishemije, nekroze i ulceracije (18). Procjenjuje se da 0,12-1,1% ljudi pati od ulkusa na nogama, a 22% ljudi sa ulkusom nogu ima arterijsku

insuficijenciju (19). Najčešći razlog nastajanja arterijskog ulkusa je periferna arterijska bolest kod koje dolazi do suženja arterija zbog taloženja aterosklerotskog plaka. Neka stanja koja izazivaju edeme, poput zatajenja srca, mogu pogoršati arterijski ulkus. Rana arterijskog ulkusa je obično bolna, a površina je suha, bez gnoja ili sekreta, ne krvari, žućkaste, smeđe ili sive boje. Može biti duboka sa otkrivenim tetivama ili kosti. Liječenje arterijskog ulkusa bi se trebalo provoditi liječenjem primarnog uzroka, točnije periferne arterijske bolesti (18). Osim periferne arterijske bolesti, uzrok arterijskog ulkusa mogu biti i dijabetes, vaskulitis, talasemija i anemija srpastih stanica. Čimbenici rizika za razvoj periferne arterijske bolesti, a samim time i arterijskog ulkusa su: pušenje, dijabetes, pretilost, hiperlipidemija, hipertenzija, starija životna dob i muški spol. Pacijentima se preporučuje svakodnevno pregledavanje stopala, obraćanje pozornosti na pogoršanje simptoma (bol, promjene boje kože), ne hodati bosim, nositi udobnu obuću, redovito vježbati u skladu s tolerancijom boli (20).

1.3.2 VENSKI ULKUS

Venski ulkus na nozi nastaje zbog dugotrajne venske hipertenzije koja se javlja kao posljedica kronične venske insuficijencije. Tlak u venama ostaje visok zbog neispravnih venskih zalistaka. U normalnom venskom sustavu, mišići potkoljenice prilikom tjelesne aktivnosti pumpaju krv iz vena i tako pomažu održavati nizak venski tlak. Nakon opuštanja mišića, venski zalisci bi trebali spriječiti povratni protok krvi (20). Ako tu funkciju ne obavljaju dobro, krv se ne može uspješno vratiti iz nogu prema srcu te dolazi do povećanja tlaka u venama (21). Točan mehanizam kojim venska hipertenzija uzrokuje ulkuse nije u potpunosti poznat. Pretpostavljaju se brojne teorije, a najprihvaćenija govori kako pri visokom tlaku dolazi do nakupljanja bijelih krvnih stanica u mikrocirkulaciji. Bijele krvne stanice se tamo lijepe za stjenke kapilara, aktiviraju i otpuštaju štetne tvari (proteolitičke enzime, slobodna radikale, kemokine) koje potiču upalni odgovor. To dovodi do oštećenja endotela i povećane propusnosti žila, te rezultira oticanje donjih ekstremiteta i stvaranja ulkusa. Osim edema, javlja se i osjećaj težine u nogama koji se pogoršava tijekom dana, lokalni svrbež, iscjedak iz rane, teleangiektazije (paučinaste vene), smečkasta hiperpigmentacija nastala taloženjem hemosiderina, dermatitis, lipodermatoskleroza (osjetljiva, crvena, otvrdnula koža) i *atrophie blanche* (bijela atrofija). Rana venskog ulkusa je plitka, nepravilnih rubova sa granulacijskim tkivom i fibroznom prevlakom. Nalazi se na donjoj trećini potkoljenice (22). Venska bolest se povezuje sa više od 70% svih ulkusa na nogama (23), a prevalencija venskih ulkusa u općoj populaciji iznosi oko 1% (24). Liječenje se sastoji od kompresijske terapije

pomoću kompresijskih čarapa ili zavoja ispod kojih se stavljaju hidrokoloidni oblozi, debridmana rane (odstranjivanje nekrotičnog i oštećenog tkiva rane kako bi se potaknulo zacjeljivanje) i lokalne njege rane za liječenje dermatitisa. Također preporučuje se podizanje nogu u razinu iznad srca u kombinaciji sa kompresijom, te primjena nekih lijekova poput pentoksifilina (20,21,25–27). Čimbenici rizika za razvoj venskog ulkusa su: proširene vene, duboka venska tromboza, kronična venska insuficijencija, loša funkcija mišića potkoljenice, pretilost i atrio-venske fistule (20). S obzirom da se 75% ulkusa nakon izlječenja ponovno pojavi (28), pacijentima se preporučuje pridržavanje savjeta koji to sprječavaju (redovito nošenje kompresijskih čarapa, vježbe za mišiće listova, odgovarajuća prehrana i podizanje nogu) (20).

1.3.3 NEUROPATSKI ULKUS

Neuropatski ulkusi nastaju kao posljedica periferne neuropatije (4). Neuropatija uzrokuje smanjen osjećaj, slabost mišića i gubitak autonomne funkcije u određenom dijelu tijela. Može biti centralizirana ili periferna. Periferna se javlja samo u udovima, a najčešće nastaje kao posljedica dijabetesa. Osim dijabetesa, može nastati i zbog nedostatka vitamina B12, ozljede centralnog ili perifernog živčanog sustava, bolesti štitnjače, alkoholizma i mnogih drugih. Neuropatski ulkusi nastaju zbog gubitka osjećaja, zbog čega ne dolazi do refleksnog odmicanja područja kao odgovor na bolne podražaje poput trenja, pritiska ili ozljede koje izazivaju otvaranje kože, te dolazi do ulceracija. Najčešće se javljaju na prednjem ili srednjem dijelu stopala kao posljedica nekih nepravilnosti ili izbočina koje stvaraju pritisak tijekom hodanja, jer pacijent ne osjeti nelagodu i bol. Rane se često mogu inficirati i dovesti do komplikacija poput amputacije. Raniji ulkus stopala, strukturni deformiteti stopala i povišen indeks tjelesne mase predstavljaju čimbenike rizika za amputaciju. Liječenje uključuje liječenje primarnog uzroka neuropatije i liječenje same rane. Liječenje rane se provodi smanjenjem pritiska na tabanu i imobilizacijom uz pomoć gipsa. Nakon zacjeljenja rane preporučuju se posebne obuće i ortopedska pomagala koja pomažu smanjiti lokalni pritisak na stopalo, kako ne bi došlo do ponovne pojave ulkusa (29–32).

1.3.4 DEKUBITUS

Dekubitus je lokalno oštećenje kože ili potkožnog tkiva koje proizlazi iz dugotrajnog pritiska u kombinaciji sa trenjem (16). Obično nastaju na koštanim izbočinama, kada je pritisak, nastao od težine osobe na nekoj površini, veći od tlaka punjenja kapilara. Ako je taj pritisak kontinuiran, dolazi do smanjenog protoka krvi u tom području. Trljanje također ometa protok krvi u malim krvnim žilama, što rezultira nedostatkom kisika u tkivu i izaziva upalu. Nedostatak kisika uzrokuje smrt stanica, nekrozu i razvoj ulkusnih rana. U normalnim uvjetima, kod osoba sa normalnom osjetljivošću i pokretljivošću, nakon duge kompresije, dolazi do povratnih informacija iz mjesta pritiska koje navode na promjenu položaja tijela i raspodjelu pritiska kako ne bi došlo do oštećenja tkiva. Zbog toga se dekubitus javlja u bolesnika koji se ne mogu sami zaštititi ili izbjeći neprekidan pritisak na koštanim izbočinama, poput osoba starije životne dobi, neuroloških bolesnika ili osoba ograničenog kretanja (npr. hospitalizirani bolesnici). Rane se u najvećoj mjeri pojavljuju u regijama sakruma, zdjelice, trohantera (izbočine na bokovima), lakta, maleola (izbočine na gležnjevima) i pete (33). Klasificiraju se prema dubini ulceracije, pa razlikujemo dekubitus stupnja I, stupnja II, stupnja III, stupnja IV, dekubitus izvan klasifikacije i duboku ozljedu tkiva uslijed pritiska. Stupanj I karakterizira neoštećenu kožu sa lokaliziranim crvenilom iznad koštane izbočine, koje se ne smanjuje pritiskom. Područje može biti napeto, meko, bolno, hladnije ili toplije od ostatka kože. Stupanj II se opisuje kao dekubitus s djelomičnim gubitkom kožnog tkiva, koji izgleda kao plitka otvorena rana s crveno-ružičastim dnom. U ovom stupnju nema nakupljenih fibrinskih naslaga, a može izgledati i poput seroznih (prozirnih) ili sero-sangvinoznih (prozirnih s tragovima krvi) mjehura koji bi mogli puknuti. Područja na kojima se često javljaju su zdjelica i pete. Kod stupnja III dolazi do potpunog gubitka kožnog tkiva sa vidljivim potkožnim masnim tkivom, bez izloženih mišića, tetiva i kosti. Dubina rane se razlikuje s obzirom na količinu potkožnog masnog tkiva koje se nalazi na mjestu nastajanja rane. Dekubitus 4. stupnja obuhvaća potpuni gubitak kože i potkožnog tkiva, vidljive ili direktno opipljive mišiće, tetive ili kosti. U nekim slučajevima mogu biti prisutne fibrinske naslage. Dubina oštećenja također ovisi o mjestu na kojem se nalazi. Na primjer, rane su plitke na područjima s malo potkožne masti, poput nosnog grebena, okcipitalnog područja i maleola (izbočina na gležnjevima), ali obično su duboki i mogu uzrokovati razaranje tkiva i stvaranje tunela koji se šire u okolna područja tijela. Dekubitus izvan klasifikacije predstavlja dekubitus s potpunim gubitkom kožnog tkiva kojem je rana prekrivena fibrinskim naslagama ili esharom (tvrda, suha krasta) koji skrivaju pravu dubinu

rane. Fibrinske naslage mogu biti žute, sive, zelenkaste ili smeđe, a eshar tamno smeđe ili crne boje. Sve dok se fibrin i/ili eshara ne uklone kako bi se otkrila prava dubina, nije moguće pouzdano odrediti radi li se o dekubitusu 3. ili 4. stupnja. Duboka ozljeda tkiva uslijed pritiska je područje ozlijeđenog mekog tkiva koje je podložno razvoju dubokog dekubitusa, vrlo brzo, čak i uz najbolju terapiju. Koža je smeđe ili purpurne boje, uz moguću pojavu sukrvavog mjehura, a područje može biti bolno i natečeno (34). Čimbenici rizika za oboljenje od dekubitusa su: starija dob, smanjena mobilnost (hospitalizacija, ozljede leđne moždine, sedacije), inkontinencija, izlaganje kože iritansima, neurološka oboljenja, pothranjenost i anemija. Također, postoje alati koji pomažu procijeniti faktore rizika kod pacijenta, poput Norton, Braden i Waterloo ljestvice. Za ispravnu brigu o dekubitusima potrebno je poduzeti odgovarajuće korake kako bi se prevenirala njihova pojava i liječila ako se već pojavile (33). Prevencijom se nastoji smanjiti trajanje pritiska između pacijenta i površine. To se postiže redovitim premještanjem pacijenta (okretanje pacijenta svaka 2h), korištenjem posebnih potpornih površina za smanjenje pritiska (jastuci, nadmadraci, zamjene za cijele krevete) i korištenjem lokalnih preparata, poput krema, masti, zavoja i obloga, koji smanjuju sile trenja (35,36). Liječenje se provodi smanjenjem pritiska, uklanjanje nekrotičnog tkiva, kontrolom infekcije i njegom rane (33).

1.3.5 DIJABETIČKI ULKUS STOPALA

Dijabetički ulkus stopala je česta komplikacija dijabetesa. *Diabetes mellitus* je skupina metaboličkih poremećaja u kojima dolazi do potpunog prestanka lučenja inzulina ili do smanjenog lučenja zbog oštećenja receptora za inzulin. Manjak inzulina rezultira povećanom razinom glukoze u krvi (37). Dugotrajna, nekontrolirana hiperglikemija može dovesti do različitih komplikacija koje pridonose stvaranju ulkusa i poremećenom zacjeljivanju rane. Neke od tih komplikacija su ateroskleroza, poremećaj funkcije endotela i stvaranje slobodnih radikala i reaktivnih kisikovih spojeva koji oštećuju periferne živce i remete normalne procese zacjeljivanja, produžujući upalnu fazu. Oštećenje živaca dovodi do neuropatije koja dodatno doprinosi razvoju ulkusa uzrokujući suhu i ispucalu kožu sklonu ozljedama, deformitete stopala kojima se povećava pritisak na tabanu i smanjenjem osjeta boli. Također, dijabetičari često obolijevaju i od periferne arterijske bolesti koja smanjuje protok krvi u ekstremitetima i tako dovodi do hipoksije tkiva. Sve to, zajedno sa starijom životnom dobi, muškim spolom, pretilosti ili pothranjenosti, pušenjem i kroničnom bubrežnom bolešću čini čimbenike rizika od razvijanja dijabetičkog ulkusa stopala (38,39). Rane se najčešće pojavljuju na prstima ili na

dnu stopala, a ponekad podsjećaju na krater. Mogu imati tvrdi sloj na površini ili mrtvo tkivo na dnu rane, mogu biti plitki ili duboki i obično su okruženi debelim slojem zadebljale kože (16). Nedavna analiza više istraživanja ukazuje na to da je širom svijeta otprilike 6,3% odraslih osoba s dijabetesom pogođeno dijabetičkim ulceracijama na stopalima (39). Liječenje uključuje pravovremeno uklanjanje zadebljale kože, kontrolu infekcije i smanjenje pritiska na zahvaćeno područje (40). Infekcija se javlja u skoro 60% svih ulkusa dijabetičkog stopala i povećava rizik od amputacije. Čak 15% do 20% osoba sa razvijenim infekcijama ulkusa će trebati amputaciju (39). Zato se pacijentima preporučuju smjernice za pravilnu njegu stopala koje pomažu prevenirati ili bar na vrijeme otkriti pojavu rana. Smjernice uključuju svakodnevni pregled stopala, korištenje nježnih sapuna za čišćenje, izbjegavanje vruće vode, njega kože hidratantnim kremama i nošenje udobne obuće (41).

1.4 PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA

Autologna plazma bogata trombocitima (engl. *Platelet-rich plasma* (PRP)) predstavlja obrađeni tekući dio vlastite krvi s povećanom koncentracijom trombocita (42).

1.4.1 TROMBOCITI

Trombociti su okrugle ili ovalne krvne stanice, čiji je promjer oko 2 μ m. Nastaju u koštanoj srži iz megakariocita procesom otkidanja dijelova citoplazme. Nakon toga odlaze u krvotok, gdje cirkuliraju 7 do 10 dana, a zatim ih uklanjaju makrofagi. U krvi se obično nalazi 1,5 do 3,0 $\times 10^5$ /mL trombocita. Trombociti su stanice bez jezgre, ali unutar njih se nalaze organele poput mitohondrija, mikrotubula i različitih granula (α , δ ili guste i lizosomi). Alfa granule sadrže brojne citokine, proteine i faktore rasta, guste granule sadrže ADP, serotonin, glutamat, histamin i Ca, a lizosomi sadrže razne enzime za razgradnju glikoproteina (43–45).

Trombociti imaju važnu ulogu u hemostazi i cijeljenju rana. Kako bi mogli obavljati tu ulogu prvo mora doći do njihove aktivacije. Aktivacija se odvija tako da se ozljedom endotela izlaže kolagen i veže von Willebrandov faktor iz plazme, koji mijenja svoju strukturu omogućujući adheziju trombocita (43). Aktivirani trombocit mijenja svoj oblik i razvija ljepljive izbočine (pseudopodije). Isto tako, granule u trombocitima se spajaju sa membranom i otpuštaju svoj sadržaj u okolinu. Ovaj proces se naziva degranulacija (45). Proteini iz granula se aktiviraju vezanjem histona i bočnih lanaca ugljikohidrata. Aktivni proteini se oslobađaju i vežu za receptore na površini ciljnih stanica, kao što su endotelne i epidermalne

stanice, fibroblasti i mezenhimalne matične stanice. Vezanjem aktiviraju signalne proteine unutar stanica, što pokreće procese poput stanične diobe, stvaranja matriksa i sinteze kolagena. U granulama trombocita se nalazi više od 30 bioaktivnih proteina, a u tablici 1 su prikazani osnovni faktori rasta uključeni u proces cijeljenja (46).

Tablica 1. Faktori rasta iz trombocita i njihove karakteristike (46)

FAKTOR RASTA	IZVOR FAKTORA RASTA	UČINCI
PDGF(a, b)	Trombociti, endotelne stanice, makrofagi, stanice glatkih mišića	Potiče rast mezenhimalnih stanica i osteoblasta, potiče kemotaksu i mitogenezu u stanicama fibroblasta, glije i glatkih mišića, regulira izlučivanje kolagenaze i sintezu kolagena, te potiče kemotaksu makrofaga i neutrofila
TGF(α , β)	Trombociti, izvanstanični matriks kostiju, aktiviranje Th1 stanice, makrofagi, neutrofil	Potiče proliferaciju nediferenciranih mezenhimalnih stanica; regulira endotelnu, fibroblastičnu i osteoblastičnu mitogenezu; regulira sintezu kolagena i lučenje kolagenaze; regulira mitogene učinke drugih faktora rasta; stimulira endotelnu kemotaksiju i angiogenezu; inhibira proliferaciju makrofaga i limfocita
VEGF	Trombociti, makrofagi, endotelne stanice	Povećava angiogenezu i propusnost krvnih žila; stimulira mitogenezu endotelnih stanica
EGF	Trombociti, makrofagi, monociti	Stimulira angiogenezu, regulira sekreciju kolagenaze, stimulira mitogenezu za endotelne stanice
FGF	Trombociti, makrofagi, mezenhimalne stanice, hondrociti, osteoblasti	Pospješuje rast i diferencijaciju hondrocita i osteoblasta; mitogeni za mezenhimalne stanice, hondrocite i osteoblaste
CTGF	Trombociti	Promiče angiogenezu, regeneraciju hrskavice, fibrozu i adheziju trombocita
IGF-1	Trombociti, plazma, epitelne stanice, endotelne stanice, fibroblasti, osteoblasti, koštani matriks, stanice glatkih mišića	Kemotaksija fibroblasta i stimulira sintezu proteina. Pospješuje stvaranje kosti proliferacijom i diferencijacijom osteoblasta

PDGF-faktor rasta dobiven iz trombocita; TGF-faktor rasta transformacije; VEGF-faktor rasta vaskularnog endotela; EGF-epidermalni faktor rasta FGF-faktor rasta fibroblasta; CTGF-faktor rasta vezivnog tkiva; IGF-faktor rasta sličan inzulinu.

1.4.2 PRIPREMA PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA

PRP(plazma bogata trombocitima) se priprema iz uzorka krvi pacijenta. Ako se uzme 30 cm³ uzorka periferne krvi, može se dobiti 3-5 cm³ PRP-a. Pri uzimanju krvi, dodaje se antikoagulans citrat dekstroza A, koji sprječava aktivaciju trombocita prije upotrebe. Postupak se odvija pomoću tehnike diferencijalne centrifuge, kojom se komponente razdvajaju na temelju njihove specifične težine. Također, preporučuje se primjena velikih igli za vađenje krvi, kako ne bi došlo do slučajnog aktiviranja trombocita.

Priprema PRP metodom se odvija vađenjem pune krvi pacijenta u epruvetu sa antikoagulansom, zatim se provode dvije centrifuge. Nakon prve centrifuge razlikujemo 3 sloja u epruveti. Prvi sloj čine trombociti i leukociti, srednji sloj (engl. *buffy coat*) je izrazito tanak i u njemu se nalaze leukociti i donji sloj se sastoji od eritrocita. Nakon centrifuge se odvajaju gornji sloj i površinski dio srednjeg sloja u čistu epruvetu bez antikoagulansa i ponovno centrifugira. Druga centrifuga se provodi na većoj brzini nego prva i nakon što ona završi se formiraju kuglice trombocita na dnu. Gornje 2/3 epruvete čini plazma siromašna trombocitima (engl. *Platelet-poor plasma* (PPP)) koja se uklanja, a preostala 1/3 se homogenizira sa malom količinom plazme i predstavlja plazmu bogatu trombocitima. Osim PRP metode postoji i takozvana *buffy coat* metoda. Kod nje se krv prije centrifuge čuva na 20°C do 24°C. Završetkom centrifuge formiraju se 3 sloja: gornji je PPP, u srednjem sloju se nalaze trombociti i leukociti i posljednji sloj je bogat eritrocitima. Gornji sloj se uklanja, a srednji prenosi u novu epruvetu i centrifugira kako bi došlo do odvajanja leukocita. Umjesto druge centrifuge može se koristiti i filter za filtraciju leukocita (46).

Trombociti se u nekim slučajevima aktiviraju prije primjene dodatkom goveđeg ili analognog trombina i kalcijevog klorida, dok se u nekim slučajevima primjenjuju neaktivirani jer autori tvrde da se tako postiže bolji učinak. Nakon toga se primjenjuju u obliku gela ili pomoću štrcaljke (43,46).

1.4.3 PLAZMA BOGATA TROMBOCITIMA U LIJEČENJU RANA

Već mnogo godina se razvoj PRP pripravaka za poboljšanje cijeljenja i regeneracije tkiva pojavljuje kao tema znanstvenih istraživanja. Osnovna ideja iza PRP terapije je da visoka koncentracija trombocita na ozlijeđenom tkivu potiče proces ozdravljenja oslobađanjem različitih aktivnih tvari i proteina, kao što su faktori rasta, citokini i enzimi. Oni će igrati ključnu ulogu u pokretanju procesa zacjeljivanja, obnovi vezivnog tkiva i krvnih žila

(42). Mogući terapijski dobitak PRP u ozdravljenju rana unaprijedio bi kvalitetu života oboljelih. Isto tako, moglo bi doći i do reduciranja troškova liječenja komplikacija kroničnih rana, poput amputacija koje predstavljaju najveće opterećenje (47,48). Stoga, treba analizirati dosadašnja istraživanja kako bismo procijenili postoje li dokazi o stvarnom učinku i sigurnosti primjene na pacijentima.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog diplomskog rada je pronaći najnovije dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti autologne plazme bogate trombocitima u liječenju kroničnih rana. Kao izvor dokaza koristit ćemo sustavne preglede randomiziranih kontroliranih ispitivanja i pojedinačna randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, smatrajući ih najpouzdanijima.

3. MATERIJALI I METODE

Temelj ovog diplomskog rada je već objavljeni Cochrane sustavni pregled pod nazivom „*Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds (Review)*“ autora Martinez-Zapata i sur. (4). Osim rezultata spomenutog sustavnog pregleda, u rad su uključeni i rezultati drugih istraživanja te sustavnih pregleda koji su objavljeni nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda (lipanj 2015.g.). Novija istraživanja i sustavni pregledi su pronađeni pretraživanjem baza CENTRAL i MEDLINE (Pubmed). Kriteriji odabira kliničkih istraživanja odgovaraju kriterijima uključenja i isključenja Cochrane sustavnog pregleda.

Baza CENTRAL je središnja baza podataka Cochrane knjižnice. U CENTRAL bazi pronađena su randomizirana kontrolirana ispitivanja korištenjem ključnih riječi: *autologous platelet-rich plasma*, PRP, PDGF, *chronic wounds*, *ulcer*, *pressure ulcer*, *venous ulcer*, *ischemic ulcer*, *diabetic foot*. Pomoću filtra izdvojena su istraživanja objavljena nakon lipnja 2015.-e godine, te su im pregledani naslovi i sažetci. Izostavljena su sva istraživanja koja se ne odnose na ovaj rad, poput ispitivanja djelotvornosti autologne plazme bogate trombocitima u akutnim ranama ili nekim drugim stanjima kao što su alopecija ili osteoartritis.

Preko mrežne stranice Pubmed, pretraživana je MEDLINE baza podataka. Korištene su iste ključne riječi kao i kod pretraživanja CENTRAL baze. Uz dodatak Booleovih operatera, izraz za pretraživanje je bio sljedeći: (autologous platelet-rich plasma OR platelet rich plasma OR PRP OR PDGF) AND (chronic wounds OR ulcer OR pressure ulcer OR venous ulcer OR ischemic ulcer OR diabetic foot). Uz pomoć filtera „*Publication date*“, „*Clinical trial*“ i „*Systematic review*“ rezultati su usmjereni na klinička ispitivanja i sustavne preglede koji su objavljeni nakon lipnja 2015.-e godine. Njima su također pregledani naslovi i sažetci u svrhu eliminiranja onih radova koji ne odgovaraju ovom diplomskom radu.

Nakon pregleda rezultata pretraživanja, odgovarajućim radovima je pregledan cijeli tekst, a sustavnim pregledima je procijenjena kvaliteta pomoću AMSTAR 2 obrasca (49).

3.1 KRITERIJI ODABIRA STUDIJA COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

Vrste studija (4)

Uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja koja su uspoređivala autologni PRP sa alternativnom terapijom ili placeboom za liječenja kroničnih rana (4).

Vrste sudionika (4)

Razmatrana su ispitivanja koja su uključivala osobe od 18 god. ili starije koje boluju od kronične rane bilo kojeg uzroka (poput dekubitusa, arterijskog ulkusa, venskog ulkusa). Također su uključeni pacijenti koji su bolovali od rane mješovite etiologije (npr. mješoviti arterijsko-venski ulkus) (4).

Vrste intervencija (4)

Usporedba autolognog PRP (bilo koja metoda pripreme i formulacije) sa placeboom ili alternativnim lokalnim terapijama poput standardne njege ili matrice za modulaciju proteaze. Matrica za modulaciju proteaze je prirodna ili sintetička tvar koja se koristi u medicini i unosi u tijelo kako bi pomogla u boljem obavljanju prirodne funkcije ili ju zamijenila (4).

Vrste mjerenih ishoda (4)

Primarni ishodi:

- Udio potpuno zacijeljenih kroničnih rana (definiran kao 100%-tna epitelizacija ili potpuno zatvaranje rane bez iscjetka).

Sekundarni ishodi:

- Ukupna epitelizirana površina na kraju intervencije (mjerena u cm²).
- Postotak zacijeljene površine rane.
- Vrijeme potrebno za potpuno zacjeljivanje rana.
- Bol u rani (mjereno bilo kojom validiranom ljestvicom).
- Komplikacije rane: infekcija, nekroza.
- Kvaliteta života (mjerena bilo kojom validiranom ljestvicom).
- Neželjeni događaji (4).

3.2 METODE PRETRAŽIVANJA ZA IDENTIFIKACIJU STUDIJA

Elektroničko pretraživanje (4)

U svrhu pronalaska značajnih RCT-ova pretražene su sljedeće elektroničke baze podataka:

- *Cochrane Wounds Specialized Register* (pretraženo 16. lipnja 2015.)
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (*Cochrane Library*, 2015., izdanje 5)
- Ovid MEDLINE (1946. do 15. lipnja 2015.)
- Ovid MEDLINE (*In-Process & Other Non-Indexed Citations*) (pretraženo 15. lipnja 2015.)
- Ovid EMBASE (1974. do 15. lipnja 2015.)
- EBSCO CINAHL (1982. do 16. lipnja 2015.)

Ovid MEDLINE pretraživanje je kombinirano sa *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy* za identifikaciju randomiziranih ispitivanja u *MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)*. Također, pretraživanja Ovid EMBASE i EBSCO CINAHL su kombinirana sa filtrima randomiziranih kontroliranih istraživanja razvijenih od strane *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2015)*. Nisu postavljena nikakva ograničenja u vezi jezika ili datuma objave. Osim ranije navedenih baza, pretražena je i *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* (30. siječnja 2015.) u potrazi za istraživanjima u tijeku ili neobjavljenim istraživanjima.

Pretraživanje drugih izvora (4)

Provjereni su popisi referenci svih značajnih publikacija pronađenih tijekom pretrage baza podataka kako bi se identificirala dodatna istraživanja. Nadalje, kontaktirani su autori ispitivanja za prikupljanje dodatnih informacija (4).

3.3 PRIKUPLJANJE I ANALIZA PODATAKA

Izbor studija

Dva autora recenzije (CZ i MMZ) neovisno su procijenili svaku studiju identificiranu pretraživanjem kako bi provjerili odgovara li studija kriterijima uključenja. Postojao je dogovor između autora recenzije i stoga nije bilo potrebno konzultirati se s trećim autorom

kako bi se postigla suglasnost. One reference za koje se činilo da zadovoljavaju kriterije uključenja, u cijelosti su preuzete i dalje neovisno ocijenjene od strane istih dva autora recenzije (CZ i MMZ) (4).

Izdvajanje i upravljanje podacima

Pojedinosti studija su izdvojene i zabilježene koristeći obrazac za izdvajanje podataka. Za nedostatke podatka u izvješćima ili potrebna pojašnjenja, kontaktirani su autori ispitivanja kako bi se prikupile informacije koje nedostaju. Podaci iz studija objavljenih u duplikatu korišteni su samo jednom. Dva autora recenzije (CZ i MMZ) neovisno su izdvojili podatke. Bilo kakva nepodudarnost riješena je razgovorom (4).

Iz svakog uključenog istraživanja izdvojeni su sljedeći podaci:

- Karakteristike ispitivanja (dizajn, okruženje, mjesto skrbi, država, izvor financiranja, je li kliničko ispitivanje prijavilo izračun veličine uzorka i je li provedena analiza namjere liječenja na podacima prijavljenima u objavljenom ispitivanju).
- Sudionici prema skupini liječenja (broj, dob, spol, vrsta rane, veličina rane, duljina praćenja).
- Intervencija (istodobne intervencije, trajanje liječenja).
- Uvjet usporedbe.
- Mjere ishoda.

Procjena rizika od pristranosti u uključenim studijama

Dva autora pregleda (MMZ i CZ) neovisno su procijenili rizik od pristranosti prihvatljivih ispitivanja. Postojao je dogovor između autora recenzije i nije bilo potrebno konzultirati se s trećim autorom (IS) kako bi se postigla suglasnost.

Procjena rizika od pristranost temelji se na smjernicama *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analizirana je prikladnost metode korištene za generiranje niza raspodjele, metode prikrivanja raspodjele i razine zasljepljivanja (kliničar, sudionik ili procjenitelj ishoda). Nadalje, ispitana je prisutnost nepotpunih podataka o ishodima i selektivno izvješćivanje.

Svakom ispitivanju je dodijeljen visok, nejasan ili nizak rizik od pristranosti. Razlog za svaku prosudbu dobiven je iz pojedinosti navedenih u izvješćima o ispitivanju ili iz podataka koje su tražili i dali autori ispitivanja. Ispitivanju je dodijeljen nizak rizik od

pristranosti ako je prikrivalo raspodjelu i zasljepljivalo sudionike i procjenitelje ishoda, ako je izvješćivalo o potpunim podacima o ishodu i kada nije bilo sumnje na selektivno izvješćivanje o ishodima (procijenjeno je predodređivanje ishoda iz odjeljaka o metodama u publikacijama ispitivanja). Ako jedno ili više od ovih ključnih područja nisu zadovoljeni, ispitivanju je dodijeljen visok rizik od pristranosti. Ako je jedno ili više od ovih ključnih područja bilo nejasno, ispitivanje je procijenjeno kao 'nejasno' u pogledu rizika od pristranosti (4).

Mjere učinka liječenja

Za binarne mjere ishoda (udio potpuno zacijeljenih rana, nuspojave), izračunat je omjer rizika (RR). Za kontinuirane ishode (ukupno zacijeljeno područje, bol u rani i kvaliteta života), zabilježena je ili srednja promjena od početne vrijednosti za svaku skupinu ili srednja vrijednost nakon liječenja ili intervencije i njihova standardna devijacija (SD) za svaku skupinu. Procjena učinka liječenja je sjedinjena korištenjem generičke inverzne metode, zatim je izračunata razlika u srednjim vrijednostima (MD). Za sva mjerenja je izračunat 95% interval pouzdanosti (95% CI). Za vrijeme do izlječenja isplanirana je analiza vremena do događaja (4).

Problemi jedinice analize

Jedinica analize bio je ili sudionik ili ulkus, slučajnim odabirom. Za svaki ishod je prikupljeno i analizirano jedno mjerenje od svakog sudionika ili ulkusa (4).

Postupanje s podacima koji nedostaju

Ako su neki podaci u studiji bili nejasni ili su nedostajali, kontaktirani su autori ispitivanja u cilju da se osiguraju dodatne informacije. Kada je bilo moguće, traženi su podaci o broju sudionika po raspodijeljenim grupama liječenja kako bi se izračunala analiza namjere liječenja (*engl. Intention-to-treat analysis-ITT*). Nije se uzimalo u obzir je li se sudionik pridržavao uputa, kao ni je li kasnije isključen iz liječenja i praćenja zbog toga što nije odgovarao kriterijima ili nekog drugog razloga (4).

Procjena heterogenosti

Utjecaj statističke heterogenosti je izražen numerički koristeći I^2 statistiku. Ona opisuje postotak ukupne varijabilnosti u studijama koja nastaje zbog heterogenosti, a ne pogreške uzorkovanja. Tamo gdje je statistička heterogenost bila visoka ($I^2 > 75\%$) ili gdje je postojala klinička heterogenost, ispitani su mogući uzroci istražujući utjecaj karakteristika sudionika (npr. etiologija rane) i metode korištene za oslobađanje faktora rasta. Studije koje

su imale visoku statističku heterogenost ($I^2 > 75\%$) nisu analizirane zajedno. Za razine I^2 manje od 50% primijenili smo model fiksnog učinka, a za razine I^2 preko 50%, ali manje od 75% koristili smo model slučajnih učinaka (4).

Procjena pristranosti pri izvještavanju

Nije procijenjeno je li pregled bio podložan pristranosti objavljivanja korištenjem dijagrama lijevka, jer je bilo manje od 10 uključenih studija u analizu glavnog ishoda (4).

Sinteza podataka

Određena je skupna procjena učinka za svaki ishod kroz meta-analizu pojedinačnih mjera učinka studija pomoću modela slučajnih učinaka kada je postojala klinička heterogenost (studije s ulkusima različite etiologije). Kada nije bilo ni kliničke ni statističke heterogenosti, korišten je model fiksnog učinka (I^2 manje od 50%). Prema smjernicama iz *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, u analizu su uključene studije koje su prikazale rezultate višestrukih ulkusa na jednom sudioniku, izračunavajući valjanu veličinu uzorka. Isto tako, na temelju objavljenih podataka, razmatrani koeficijent povezanosti unutar grupe iznosio je 0,05 (4).

Analiza podgrupa i ispitivanje heterogenosti (4)

Potencijalni izvori kliničke heterogenosti su:

- etiologija rana (dekubitus, dijabetes, ishemija i venska bolest). Kad je kliničko ispitivanje uključivalo ulkuse različite etiologije, rane u ispitivanju su klasificirane kao mješovite kronične rane.
- metode za oslobađanje faktora rasta iz trombocita: lizat i aktivirani trombociti.

Zbog toga, podaci iz studija su podijeljeni prema vrsti kronične rane. Dodatno, provedena je unaprijed određena analiza podgrupe prema metodi oslobađanja faktora rasta iz trombocita.

Analiza osjetljivosti

Unaprijed je određena analiza osjetljivosti kako bi se istražio učinak isključivanja studija s visokim rizikom od pristranosti (kao što je ranije definirano, ako jedna ili više ključnih domena poput skrivene raspodjele, zaslijepljenih sudionika, zaslijepljenih procjenitelja ishoda, potpunih podataka o ishodu i selektivnog izvješćivanja bili pod visokim rizikom od pristranosti). Provedena je i analiza osjetljivosti kako bi se ispitao učinak

isključivanja iz studija meta-analize koje su ili imale ukupni gubitak sudionika veći od 30%, ili razlike u gubitku sudionika između grupa veće od 10%. Ova analiza osjetljivosti nije unaprijed određena (4).

3.4 PROCJENA KVALITETE SUSTAVNIH PREGLEDA

Kvaliteta pronađenih sustavnih pregleda je ocijenjena korištenjem AMSTAR-2 (*engl. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) alata (49). AMSTAR 2 je pouzdan alat koji se koristi za točnu procjenu koliko dobro su napisani sustavni pregledi randomiziranih, kontroliranih istraživanja. Može se koristiti i za sustavne preglede nerandomiziranih istraživanja. AMSTAR-2 se sastoji od 16 pitanja, od kojih je sedam ključnih, uključujući prethodni protokol, potpuno pretraživanje literature, objašnjenje isključivanja studija, procjenu rizika od pristranosti za svaku studiju, odgovarajuće statističke metode za kombiniranje rezultata, razmatranje rizika od pristranosti u rezultatima i utjecaj pristranosti u objavljivanju. Mogući odgovori na pitanja su 'Da', 'Ne', 'Djelomično da' ili 'Nije provedena meta-analiza' (50).

AMSTAR-2 OBRAZAC

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente?

<p>Za DA:</p> <p><input type="checkbox"/> populacija (<i>engl. Population</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> intervencija (<i>engl. Intervention</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> usporedna skupina (<i>engl. Comparator group</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> rezultat (<i>engl. Outcome</i>)</p>	<p>Opcionalno (preporučeno):</p> <p><input type="checkbox"/> vremenski period za „follow-up“</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p>
---	--	---

2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola?

<p>Za djelomičan DA:</p> <p>Autori tvrde da su imali pismeni protokol ili smjernice koji je uključivao sve od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pitanja(e) za pregled <input type="checkbox"/> strategiju pretraživanja <input type="checkbox"/> kriterije uključivanja/isključivanja <input type="checkbox"/> rizik za procjenu pristranosti 	<p>Za DA:</p> <p>Kao i za djelomičan da, plus protokol treba biti registriran te također treba sadržavati specificirane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan meta-analize / sinteze plana <input type="checkbox"/> plan za istraživanje uzorka heterogenosti <input type="checkbox"/> obrazloženje eventualnih odstupanja od protokola 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> Djelomičan DA <input type="checkbox"/> NE
--	--	--

3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled?

<p>Za DA, treba zadovoljiti jedno od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> objašnjenje za uključivanje samo RCT-ova <input type="checkbox"/> ili objašnjenje za uključivanje samo NRSI-ja <input type="checkbox"/> ili objašnjenje za uključivanje i RCT-ova i NRSI-ja 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
--	--

4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature?

<p>Za djelomičan DA treba zadovoljiti sve od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pretražili najmanje dvije baze podataka (relevantne za istraživačko pitanje) <input type="checkbox"/> navedena ključna riječ i/ili strategija pretraživanja <input type="checkbox"/> opravdana ograničenja objavljivanja (npr. jezik) 	<p>Za DA, također treba zadovoljiti sve od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pretraživali popis referenci uključenih studija <input type="checkbox"/> pretraživali registre studija <input type="checkbox"/> konzultirani/uključeni stručnjaci u tom području <input type="checkbox"/> tamo gdje je relevantno, tražena siva literatura <input type="checkbox"/> izvršena pretraga u roku od 24 mjeseca od završetka pregleda 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> Djelomičan DA <input type="checkbox"/> NE
--	---	--

5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu?

Za DA, treba zadovoljiti jedno od navedenog: <input type="checkbox"/> najmanje dva recenzenta neovisno su se složila oko odabira prihvatljivih studija i postigli konsenzus o tome koje studije uključiti <input type="checkbox"/> ili su dva recenzenta odabrala uzorak prihvatljivih studija i postigli dobru suglasnost (najmanje 80 posto)	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
--	--

6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu?

Za DA, treba zadovoljiti jedno od navedenog: <input type="checkbox"/> najmanje su dva recenzenta postigla konsenzus tome iz kojih podataka treba izdvojiti uključene studije <input type="checkbox"/> ili su dva recenzenta izvukla podatke iz uzorka prihvatljivih studija i postigli dobro slaganje (najmanje 80 posto)	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
---	--

7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja?

Za djelomičan DA: <input type="checkbox"/> dan popis svih potencijalno relevantnih studija koje su pročitane u obliku punog teksta ali isključenih ih pregleda	Za DA, također mora zadovoljiti: <input type="checkbox"/> opravdano isključenje svake potencijalno relevantne studije iz pregleda	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> Djelomičan DA <input type="checkbox"/> NE
---	--	--

8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije?

Za djelomičan DA, treba zadovoljiti sve navedeno: <input type="checkbox"/> opisana populacija <input type="checkbox"/> opisana intervencija <input type="checkbox"/> opisani komparatori <input type="checkbox"/> opisani ishodi <input type="checkbox"/> opisan dizajn istraživanja	Za DA, također treba zadovoljiti sve navedeno: <input type="checkbox"/> detaljno opisana populacija <input type="checkbox"/> detaljno opisana intervencija (uključujući doze gdje je relevantno) <input type="checkbox"/> detaljno opisan komparator (uključujući doze gdje je relevantno) <input type="checkbox"/> opisano okruženje studije <input type="checkbox"/> vremenski okvir za „follow-up“	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> Djelomičan DA <input type="checkbox"/> NE
---	--	--

9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled?

RCT		
<p>Za djelomičan DA treba imati ocijenjen RoB iz:</p> <p><input type="checkbox"/> neskrivene raspodijele i</p> <p><input type="checkbox"/> nedostatak zasljepljivanja pacijenata i ispitivača pri ocjenjivanju ishoda (nepotrebni za objektivne ishode npr. smrtnost svih uzroka)</p>	<p>Za DA, također mora imati ocijenjen RoB iz:</p> <p><input type="checkbox"/> redosljed raspodijele koji nije bio slučajan i</p> <p><input type="checkbox"/> odabir prijavljenog rezultata između višestrukih mjerenja ili analiza za navedeni ishod</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> Djelomičan DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> Uključeni jedino NSRI-jevi</p>
NRSI		
<p>Za djelomičan DA treba imati ocijenjen RoB iz:</p> <p><input type="checkbox"/> zbunjujućih i</p> <p><input type="checkbox"/> od pristranosti selekcije</p>	<p>Za DA, također mora imati ocijenjen RoB iz:</p> <p><input type="checkbox"/> metoda koje se koriste za utvrđivanje izloženosti i ishoda i</p> <p><input type="checkbox"/> odabira prijavljenog rezultata između višestrukih mjerenja ili analiza za navedeni ishod</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> Djelomičan DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> Uključeni jedino RCT-jevi</p>

10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled?

<p>Za DA:</p> <p><input type="checkbox"/> Mora sadržavati izvješće o uključenim izvorima financiranja pojedinih studija u pregledu.</p> <p>Napomena: Izvješća, sa željenim informacijama, koja su recenzenti pregledali, a nisu prijavljeni od strane autora, također ispunjavaju uvjete.</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p>
---	---

11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza?

RCT	
<p>Za DA:</p> <p><input type="checkbox"/> Autori su opravdali kombinaciju podataka u meta-analizi</p> <p><input type="checkbox"/> i koristili su odgovarajuću tehniku za kombiniranje rezultata studija, koja je prilagođena heterogenosti, ako ona postoji</p> <p><input type="checkbox"/> i istraživali su uzroke svake heterogenosti</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> Nije provedena meta-analiza</p>
NSRI	
<p>Za Da:</p> <p><input type="checkbox"/> Autori su opravdali kombinaciju podataka u meta-analizi</p> <p><input type="checkbox"/> i koristili su odgovarajuću tehniku za kombiniranje rezultata studija, koja je prilagođena heterogenosti, ako ona postoji</p> <p><input type="checkbox"/> i statistički su kombinirali procjene učinka iz NRSI-jeva umjesto da kombiniraju neobrađene podatke ili su opravdano kombinirali neobrađene podatke kada je prilagođavanje procjene učinka bilo nemoguće</p> <p><input type="checkbox"/> i izvijestili su o zasebnim sažetim procjenama za RCT i NSRI zasebno, kad su oba pregleda bila uključena</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> Nije provedena meta-analiza</p>

12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza?

<p>Za DA:</p> <p><input type="checkbox"/> uključeni su samo RCT-ovi s niskim rizikom od pristranosti</p> <p><input type="checkbox"/> ili, ako se objedinjena procjena temelji na RCTovima i/ili NRSI-jevima s varijabilnim RoBovima, autori su proveli analize kako bi istražili mogući utjecaj RoB-ova na sažetim procjenama učinka</p>	<p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> Nije provedena meta-analiza</p>
--	---

13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda?

Za DA: <input type="checkbox"/> uključeni su samo RCT-ovi s niskim rizikom od pristranosti <input type="checkbox"/> ili, ako su uključeni RCT-ovi s umjerenim ili visokim RoB-om, ili NSRI, pregled je sadržavao raspravu o vjerojatnosti utjecaja RoB-a na rezultat	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
--	--

14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda?

Za DA: <input type="checkbox"/> u rezultatima nije opažena značajna heterogenost <input type="checkbox"/> ili, ako je heterogenost prisutna, autori su proveli istragu o izvoru prisutne heterogenosti u rezultatima, te su proveli raspravu o utjecaju prisutne heterogenosti na rezultate pregleda	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
--	--

15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda?

Za DA: <input type="checkbox"/> izvršeni su grafički ili statistički testovi za pristranosti objavljivanja te je provedena rasprava o vjerojatnosti i veličini utjecaja pristranosti objavljivanja	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> Nije provedena meta-analiza
---	--

16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda?

Za DA: <input type="checkbox"/> autori su prijavili da nema sukoba interesa ili <input type="checkbox"/> autori su naveli izvore financiranja kao i način na koji su se nosili s potencijalnim sukobom interesa	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
---	--

4. REZULTATI

4.1 REZULTATI COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

4.1.1 OPIS STUDIJA

Uključene studije (4)

Nakon pretraživanja, pronađeno je 297 studija kojima su pregledani naslovi i sažetci. Od odabranih 66 mogućih studija, 10 je uključeno u kvalitativnu analizu (51–59). U kvantitativnu analizu nije uključena jedna studija jer nije pokazala standardnu devijaciju (60).

Iz deset uključenih ispitivanja, prikupljene su i analizirane informacije o sveukupno 442 sudionika. PRP je primilo 228 sudionika, dok je 214 sudionika primilo kontrolnu terapiju. Žene su činile 42% sudionika, a muškarci 58%. Prosječna starost iznosila je 61 godinu.

Četiri ispitivanja je liječenje vršilo na ulkusima različite etiologije (miješane rane) (51,52,57,58), tri istraživanja su liječila venske ulkuse nogu (53,54,60), a tri su liječila dijabetičke ulkuse stopala (55,56,59).

U svim ispitivanjima je korištena vlastita krv sudionika i centrifugiranje kako bi se dobio koncentrat trombocita. Međutim, primjenjivane su različite metode ekstrakcije faktora rasta iz trombocita. Četiri ispitivanja su koristila lizat trombocita, koji su prije korištenja držali smrznutim (51–53,58), iduća četiri su koristila aktivirane trombocite uz pripremanje PRP-a nekoliko sati prije primjene (55,57,59,60), a preostala dva ispitivanja nisu navela metodu pripreme (54,56).

Izračun veličine uzorka je proveden u samo tri ispitivanja (53,55,58).

Četiri ispitivanja su navela da su bila financirana od strane tvrtki koje proizvode PRP uređaje (51,52,55,57), dok tri uopće nisu navela izvore financiranja (53,58,60).

Karakteristike uključenih studija (4):

1. Anitua 2008. (57)

Tablica 2. Karakteristike studije Anitua 2008

Metode	Dizajn: Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Praćenje: 8tjedana
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 15 (8 u pokusnoj, a 7 u kontrolnoj grupi) Etiologija rane: Miješane rane: 10 venski ulkus; 4 dekubitus i 1 ostalo Kriteriji uključenja: Odrasli sa kroničnim ulkusom (>4 tj.), promjera <12cm ili Wagnerov stupanj II/III Kriteriji isključenja: Arterijski ulkus, infekcija, DM ovisan o inzulinu, vaskulitis, lupus, krioglobulinemija, hematološke abnormalnosti, epilepsija, čvrsti tumor, antikoagulansi, imunosupresivi, anemija, trudnoce
Intervencija	Na početku istraživanja, svi pacijenti su primali konvencionalno liječenje, što uključuje čišćenje, debridman i svakodnevnu njegu sterilnim gazama natopljenim fiziološkom otopinom. Nakon slučajnog odabira, nije navedeno je li skupina koja je dobila eksperimentalni tretman nastavila primati konvencionalno liječenje zajedno s tjednim tretmanom autologne PRGF. Eksperimentalna skupina: Autologna PRGF terapija Kontrolna skupina: Konvencionalno liječenje
Ishodi	Srednji postotak zacijeljene površine Područje lezije Štetni događaji

2. Driver 2006. (55)

Tablica 3. Karakteristike studije Driver 2006

Metode	Dizajn: Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Praćenje: 24 tjedna
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 72 (40 u pokusnoj, a 32 u kontrolnoj grupi) Etiologija rane: Dijabetički ulkus stopala Kriteriji uključenja: Odrasli, oboljeli od DM1 ili DM2 sa kroničnim ulkusom (najmanje 4 tjedna), HbA1c <12, ulkus stopala, ne inficirani ulkus, veličine od 0,5 do 20 cm ²

	<p>Kriteriji isključenja: Pacijent uključen u drugo kliničko ispitivanje, nedijabetički ulkusi, izložene tetive, ligamenti, mišić ili kost, gangrena ili osteomijelitis, akutno Charcotovo stopalo, pacijent koji trenutno prima ili je primio zračenje, kemoterapiju, IV antibiotike/antimikrobna sredstva ili terapiju faktora rasta. Razina albumina u serumu < 2,5 g/dL, Hb < 10,5 mg/dL ili broj trombocita < 100 x 10⁹ /L, bubrežna dijaliza, imunološka insuficijencija, poremećaji trombocita, poremećaji prehrane, hematološke, kolagenske vaskularne bolesti, reumatske bolesti ili poremećaji krvarenja, povijest popravaka periferne vaskularne bolesti, kirurška korekcija (osim debridmana) potrebna za zacjeljivanje ulkusa. Svaka situacija koja bi mogla ometati usklađenost studije</p>
Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: PRP je dobiven uzimanjem krvi pacijenta i centrifugiranjem, a zatim je primijenjen u obliku gela (AutoloGel®, Cytomedix, Inc, Rockville, Maryland).</p> <p>Kontrolna skupina: Rane u kontrolnoj skupini liječene su gelom s fiziološkom otopinom (placebo) (NormlGel®, Mölnlycke Health Care, Norcross, Georgia).</p> <p>U obje skupine gel je prekriven zaštitnim slojem zavoja, a zatim neupijajućom stranom spužvastog obloga, i na kraju, upijajućom stranom spužvastog obloga. Učestalost primjene: dva puta tjedno na intervalima od 3 do 4 dana.</p> <p>Trajanje liječenja: 12 tjedana ili dok se ulkus ne zacijeli. Praćenje nakon završetka tretmana: 12 tjedana.</p>
Ishodi	<p>Primarni ishod: Zacjeljivanje (100% epitelizacija) na kraju ispitivanja</p> <p>Sekundarni ishodi: Vrijeme do zacjeljivanja; postotak promjene u površini rane na kraju studije u odnosu na početnu vrijednost; postotak promjene u volumenu rane na kraju studije u odnosu na početnu vrijednost; stopa zatvaranja područja po danu na kraju studijskog posjeta; stopa zatvaranja volumena po danu na kraju studijskog posjeta</p>

3. Kakagia 2007. (56)

Tablica 4. Karakteristike studije Kakagia 2007

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</p> <p>Praćenje: 8 tjedana</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 51</p> <p>Etiologija rane: Dijabetički ulkus stopala</p> <p>Kriteriji uključenja: Dijabetičari s kroničnim ranama prisutnima najmanje 3 mjeseca, površine > 2,5 cm² nakon debridmana</p> <p>Kriteriji isključenja: Prethodni tretman vakuumom, hiperbaričnim kisikom, imunosupresivnim agensima, zračenjem ili faktorima rasta; anemija; celulitis; venski zastoj; puls < 40; osteomijelitis; prisutnost malignih stanica u rani; poteškoće u praćenju</p>

Intervencija	<p>Grupa I: Proteolitički modulirajući matriks (Promogran®);</p> <p>Grupa II: PRP;</p> <p>Grupa III: Proteolitički modulirajući matriks uz dodatak PRP-a.</p> <p>PRP je pripremljen uz pomoć <i>Gravitational Platelet Separation</i> sistema. Svi ulkusi su pažljivo debridirani prije primjene tretmana i nakon primjene prekriveni oblogom koji propušta vodenu paru (Tegaderm® 3M). Ulkusi su tjedno procjenjivani.</p>
Ishodi	<p>Primarni ishod: Postotak promjene u dimenziji ulkusa (duljina, širina i dubina) u odnosu na početnu vrijednost</p> <p>Sekundarni ishodi: Potpuno zacjeljivanje nakon 8 tjedana</p>

4. Knighton 1990. (51)

Tablica 5. Karakteristike studije Knighton 1990

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, unakrsno ispitivanje</p> <p>Praćenje: 16 tjedana</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 32 (16 u svakoj grupi); analizirano 13 u PRP grupi i 11 u kontrolnoj grupi</p> <p>Etiologija rane: 10 venskih ulkusa, 9 dijabetičkih ulkusa, 4 okluzivne periferne vaskularne bolesti i 1 vaskulitis. Jedan ulkus u svakoj skupini zahvatio je kost.</p> <p>Kriteriji uključenja: Odrasli s kroničnim ulkusom noge, u trajanju najmanje 8 tjedana i normalnim brojem trombocita.</p> <p>Kriteriji isključenja: Nepridržavanje protokola, amputacija ekstremiteta i potrebna opsežna kirurška intervencija. Odrasli, oboljeli od DM1 ili DM2 s kroničnim ulkusom (najmanje 4 tjedna), HbA1c <12, ulkus stopala, neinficirani ulkus, veličine od 0,5 do 20 cm²</p>
Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: Formula za autologni PRP za zacjeljivanje rana, dodana mikrokristalnom kolagenu (Avitene®)</p> <p>Kontrolna skupina: placebo (pufer otopina trombocita dodana mikrokristalnom kolagenu)</p> <p>Svi ulkusi su pažljivo debridirani prije primjene tretmana. Pacijent je primjenjivao tretman i protokol previjanja rane dva puta dnevno. Eksperimentalni tretman ili placebo primjenjivali su se i prekrivali vazelinskom gazom, a zatim slojem gaza za 12 sati. Nakon toga je primijenjen sulfadiazin sljedećih 12 sati.</p> <p>Trajanje tretmana: 8 tjedana.</p>
Ishodi	<p>Potpuna epitelizacija rane</p> <p>Vrijeme do 100% epitelizacije</p>

5. Krupski 1991. (52)

Tablica 6. Karakteristike studije Krupski 1991

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje</p> <p>Praćenje: 12 tjedana</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 18 (10 u pokusnoj, a 8 u kontrolnoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: Mješovite rane: 78% dijabetički ulkusi, 72% okluzivna periferna vaskularna bolest i 28% venski ulkusi</p> <p>Kriteriji uključenja: Odrasli muškarci, s kroničnim ulkusom noge u trajanju od najmanje 8 tjedana</p> <p>Kriteriji isključenja: Broj trombocita < 100.000/mm³ ; tcP02 < 20 mmHg ; infekcija; nemogućnost ostanka bez opterećenja; terminalna bolest; površina rane > 100 cm² ili volumen rane > 50 000 mm³; > 3 kronične rane; alergija; nepoštivanje protokola</p>
Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: Topikalna otopina PRP-a</p> <p>Kontrolna skupina: Fiziološka otopina (placebo) svakih 12 sati</p> <p>Svi ulkusi su pažljivo debridirani prije primjene tretmana. Tretman se primjenjivao svakih 12 sati. Nakon primjene rane su prekrivene slojem gaze veličine 4x4 i vazelinске gaze, a zatim zavojem.</p> <p>Trajanje tretmana: 12 tjedana.</p>
Ishodi	<p>Ukupna epitelizacija rane</p> <p>Ukupna površina rane</p> <p>Volumen rane</p> <p>Stopa zacjeljivanja</p>

6. Li 2012. (59)

Tablica 7. Karakteristike studije Li 2012

Metode	<p>Dizajn: Prospektivna, randomizirana, kontrolirana studija</p> <p>Praćenje: 12 tjedana</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 117 (59 u pokusnoj, a 58 u kontrolnoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: dijabetički ulkus</p> <p>Kriteriji uključenja: Trajanje ulkusa prije prijema u bolnicu > 2 tjedna</p>

Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: PRP gel + standardna skrb</p> <p>Autologni trombocitni gel pripremljen centrifugiranjem i miješanjem s trombin-kalcijem u omjeru 10:1. Liječenje autolognim trombocitnim gelom provodio se svaka 2 tjedna. Promjena obloga za rane <i>Suile</i> obavljala se svaka 3 dana i fotografirala.</p> <p>Kontrolna skupina: Standardna skrb (debridman; <i>Suile Wound Dressing</i>; sekundarni oblog. Oblog se mijenjao svaka 3 dana i fotografirao.</p> <p>Trajanje tretmana: 12 tjedana ili do potpunog zacjeljenja čira.</p>
Ishodi	<p>Potpuno ozdravljenje</p> <p>Razdoblje do zacjeljenja</p> <p>Troškovi i duljina boravka u bolnici</p>

7. Planinsek Rucigaj 2007. (60)

Tablica 8. Karakteristike studije Planinsek Rucigaj 2007

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p>Praćenje: nije navedeno</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 10 (5 u svakoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: venski ulkus</p> <p>Kriteriji uključenja: Pacijenti s venskim ulkusom noge</p> <p>Kriteriji isključenja: Akutna infekcija rane i površina rane > 30 cm²</p>
Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: Autologni aktivirani trombociti dobiveni iz krvi pacijenta, centrifugirani i pripremljeni u obliku gela. PRP gel je primijenjen na ranu koja je bila pokrivena antibiotskim i kolagenskim oblogom, svaka 2 dana</p> <p>Kontrolna skupina: Ulkus je tretiran antibiotskim i kolagenskim oblogom svaka 2 dana.</p> <p>Svi pacijenti su primili kompresivnu terapiju s terapijom dugotrajnog istezanja</p>
Ishodi	<p>Smanjenje veličine ulkusa</p>

8. Senet 2003. (54)

Tablica 9. Karakteristike studije Senet 2003

Metode	Dizajn: Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Praćenje: 16 tjedana
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 15 (8 u pokusnoj, 7 u kontrolnoj grupi) Etiologija rane: venski ulkus Kriteriji uključenja: Odrasli s kroničnim venskim ulkusima nogu koji traju najmanje 2 mjeseca; veličina ulkusa između 3 i 50 cm ² ; utvrđena bolest vena; homolateralni gležanj-brahijalni indeks > 0,8 ili prisutni periferni pulsevi; normalan broj trombocita, Hb > 11 g/dL i albumin > 35 g/L Kriteriji isključenja: trudnoća; alergija na hidrokolidni zavoj; sistemske bolesti; liječenje citostaticima ili kortikosteroidima; čirevi s otkrivenim tetivama ili kostima; zaraženi čirevi; loša usklađenost s kompresivskom terapijom; pozitivna serologija na sifilis, hepatitis B, hepatitis C, HIV, humani T limfocitni virus I i II. Dijabetes ako je koncentracija glukoze u krvi > 2 g/L
Intervencija	Eksperimentalna skupina: topikalna primjena smrznute autologne suspenzije trombocita u fiziološkoj otopini Kontrolna skupina: fiziološka otopina (placebo) Pacijenti su primili standardnu topikalnu i kompresivnu terapiju. Učestalost tretmana bila je 3 puta tjedno u bolnici. Trajanje tretmana: 12 tjedana.
Ishodi	Zacjeljivanje ulkusa, brzina zacjeljivanja ulkusa i nuspojave. Ostali ishodi: lokalna ekspresija faktora rasta vaskularnog endotela, faktora rasta keratocita, interleukina-8 i tkivnog inhibitora metaloproteinaze-1

9. Stacey 2000. (53)

Tablica 10. Karakteristike studije Stacey 2000

Metode	Dizajn: Randomizirano dvostruko slijepo placebom kontrolirano ispitivanje Praćenje: 9 mjeseci
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 86(42 u pokusnoj, 44 u kontrolnoj grupi) Etiologija rane: venski ulkus Kriteriji uključenja: Odrasle osobe s dokazanim kroničnim venskim ulkusom Kriteriji isključenja: Svaki pacijent koji nije zadovoljio kriterije za uključivanje

Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: faktori rasta dobiveni iz lizata trombocita</p> <p>Kontrolna skupina: placebo</p> <p>Topikalna primjena 2x tjedno, zajedno sa gazom i kompresivnim zavojem</p> <p>Trajanje tretmana: do zacjeljenja ili 9 mjeseci</p>
Ishodi	Zacjeljivanje čira, vrijeme za zacjeljivanje čira, koncentracije faktora rasta trombocita i epidermalnog faktora rasta u lizatu trombocita, mitogena sposobnost trombocitnog lizata u kulturi fibroblasta

10. Weed 2004. (58)

Tablica 11. Karakteristike studije Weed 2004

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano dvostruko slijepo placebom kontrolirano ispitivanje</p> <p>Praćenje: 24 tjedna</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 26 (15 u pokusnoj, 11 u kontrolnoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: Mješovite rane: 9 multifaktorski; 7 neurotrofni; 5 venski ulkusi; 3 traumatski; 1 idiopatski i 1 dekubitus</p> <p>Kriteriji uključenja: Odrasli s kroničnom ulkusom nogu u trajanju od najmanje 8 tjedana. Arterijski, venski, neuropatski ili vaskularni (male žile) ulkusi. Hb > 9,0 g/dL i broj trombocita > 100 x 10⁹ /L</p> <p>Kriteriji isključenja: <i>Angina pectoris</i>; simptomatska hipotenzija; infarkt miokarda; kongestivno zatajenje srca stadij III ili IV; poremećaji funkcije zgrušavanja; ili broj trombocita < 100 x 10⁹ /L; osteomijelitis; rane uzrokovane opeklinama ili zračenjem; rane > 100 cm² ; trudnoća ili dojenje</p>
Intervencija	<p>Eksperimentalna skupina: lizat trombocita u kombinaciji s kolagenom</p> <p>Kontrolna skupina: Kombinacija plazme siromašne trombocitima (PPP) i kolagena (placebo skupina) tijekom prvih 12 tjedana terapije. Nakon 12 tjedana slijedio je period ispiranja od dva tjedna. Tijekom ovog ispiranja, pacijenti su dva puta dnevno na svoje rane nanosili samo gazu navlaženu fiziološkom otopinom.</p> <p>Pacijentima čiji se ulkusi nisu zacijelili dodijeljen je tretman koji nisu primali tijekom prethodnih 12 tjedana. Pacijentima je naređeno da proizvod nanesu tankim slojem preko cijele površine rane. Preko trombocitnog lizata stavljena je dvostruka gaza <i>Xeroform</i>, a sterilna gaza obloga postavljena je preko toga. Cijelo područje rane prekriveno je zavojem.</p> <p>Trajanje liječenja: 2x dnevno tijekom 12 tjedana.</p>
Ishodi	<p>Potpuno zacjeljivanje (100% epitelizacija).</p> <p>Brzina zacjeljivanja rana (površina ulkusa ovisno o trajanju liječenja)</p>

Karakteristike isključenih studija (4)

Tablica 12. Karakteristike isključenih studija

Afshari 2005.	RCT koje je ispitivalo učinak rekombinantnog epidermalnog faktora rasta u dijabetičkim ulkusima
Aminjan 2000.	Nije randomizirano, naizmjenična podjela
Aminjan 2011.	Nije randomizirano. Podjela naizmjenična, osim u slučaju dva ili više ulkusa.
Atri 1990.	Nerandomizirano, sekvencijalno kliničko ispitivanje (prvo tromjesečno razdoblje liječenja, nakon čega slijedi tromjesečno razdoblje s eksperimentalnim liječenjem)
Carter 2011.	Promatračka studija kroničnih rana
Cervelli 2012.	PRP za kozmetičko ili funkcionalno poboljšanje traumatskih ožiljaka (akutnih rana)
Chen 2010.	Korišteni PRP bio je alogeni, a ne autologni. Nije randomizirano kliničko ispitivanje
Crovetti 2004.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje. Tri od 24 pacijenta primila su autologni PRP, a ostali homologni PRP
Danielsen 2008.	Primarni ishod bila je kvaliteta cijeljenja donorskog mjesta u bolesnika s presatkom kože
Enriquez-Vega 2012.	To je prije-poslije studija za procjenu učinkovitosti pojedinačne doze od 20 mL do 30 mL autologne plazme bogate trombocitima u ulkusima dijabetičara
Greppi 2011.	Alogeni trombocitni gel kod ulkusa koji se odbijaju regenerirati. Nekontrolirano kliničko ispitivanje
Hao 2010.	Ova nekontrolirana studija procijenila je učinkovitost PRP-a u liječenju dubokih opekline II stupnja (akutne rane)
Holloway 1993.	Ovo randomizirano kliničko ispitivanje procijenilo je supernatant aktiviranih trombocita, lokalni CT-102. Korišteni PRP bio je homologan, a ne autologan
Jaiswal 2010.	Korišteni PRP bio je rekombinantni, a ne autologni
Jorgensen 2011.	Nekontrolirana pilot studija na kroničnim ranama koje se odbijaju regenerirati
JPRN-UMIN000009860	Ovo je nerandomizirano kliničko ispitivanje koje je u tijeku
JPRN-UMIN000015689	Ovo je trenutno nerandomizirano kliničko ispitivanje s jednim krakom
Khandelwal 2013.	Ovo je randomizirana studija s tri kraka koja procjenjuje rekombinantni PRP (rhPDGF)
Knighton 1986.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje
Köveker 1992.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje; usporedio dva faktora zacjeljivanja rana izvedena iz trombocita (jedan je bio autologni, a drugi komercijalni pripravak)
May 2007.	Ovo kliničko ispitivanje procijenilo je lokalni rekombinantni humani kiseli fibroblastni faktor rasta
Margolis 2001.	Nije randomizirano. Retrospektivna serija slučajeva
Mazzuco 2004.	Nije randomizirano. Kliničko ispitivanje kontrolirano retrospektivnom kohortom pacijenata
Morimoto 2015.	Ovo je otvoreno, nerandomizirano kontrolirano kliničko

	ispitivanje koje je u tijeku. Obje strane će uključivati liječenje PRP-om. Pacijenti će biti randomizirani na želatinske listove ili hidrokoloidne obloge
NCT00215735	Ovo je jedno, slijepo multicentrično, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je procjenjivalo učinak koncentrata trombocita u liječenju dijabetičkih ulkusa. Ova studija je prekinuta; rezultati su bili neuvjerljivi i nisu objavljeni
NCT00273234	Ova studija je zaustavljena prije početka. Razlozi su bili nedostatak financijske potpore i kriteriji studija koji su jako ograničavali uključivanje pacijenata.
NCT00338702	Ova studija je zaustavljena prije početka. Nema potpore i financiranja industrije
NCT00762138	Nije randomizirano. Prospektivni, otvoreni registar pacijenata. Primarni cilj je sigurnost. Studija će procijeniti učestalost hematoloških i imunoloških nuspojava, uključujući koagulopatije u pacijenata s ranama na koje je primijenjen AutoloGel TM®. Ove nuspojave mogu se povezati s goveđim trombinom kada se koristi u pripremi PRP-a
NCT00856934	Ova studija procijenila je učinkovitost PRP-a u cijeljenju akutne rane na mjestu transplantata kože
NCT01553955	Ovo je nerandomizirano kliničko ispitivanje koje je u tijeku, s jednom skupinom
NCT01639144	Ovo je trenutno randomizirano kliničko ispitivanje akutnih rana
NCT02071979	Ovo je opservacijsko kontrolirana studija koja će uključiti 1500 pacijenata s dijabetičkim ulkusima stopala, venskim ulkusima ili dekubitusima i usporedit će PRP sa standardnom njegom rana
NCT02088268	Nije randomizirano kliničko ispitivanje
Niezgoda 2005.	Ispitivao se Regranex (Becaplermin), sintetički proizvod
Reutter 1999.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje
Saad Setta 2011.	Metoda randomizacije nije bila ispravna: "Ovo je istraživanje provedeno na 24 pacijenta. Oni su sustavno randomizirani u dvije skupine. Pacijenti s neparnim brojem imali su PRP (skupina I), a pacijenti s parnim brojem imali su PPP (skupina II)"
Saldamalacchia 2004.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje
Scevola 2010.	Korišteni PRP bio je alogeni, a ne autologni
Soula 2012.	Ovo je kliničko ispitivanje faze I/II za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti BioChaperone PDGF-BB (faktor rasta) u odnosu na Becaplermin gel (sintetski proizvod) koji se daje jednom dnevno u pacijenata s dijabetičnim ulkusom na stopalu
Steed 1996.	Korišteni PRP bio je homologan, a ne autologan
Steed 1992.	Randomizirano kliničko ispitivanje. Korišteni PRP bio je homologan, a ne autologan
Steed 1993.	Korišteni PRP bio je homologan, a ne autologan
Steinbaum 1994.	Eksperimentalna skupina je tretirana autolognim krioprecipitatom fibronektina
Sánchez 2007.	Nije randomizirano. Studija kontrole slučaja. Primjena autoloških trombocita bogatih tijekom operacije Ahilove tetive
Tarpila 1998.	Nije randomizirano kliničko ispitivanje

4.1.2 RIZIK OD PRISTRANOSTI U UKLJUČENIM STUDIJAMA (4)

Nizak rizik od pristranosti u svim domenama, zabilježen je u samo jednoj studiji (Krupski 1991. (52)). Tri studije su pokazale visok rizik od pristranosti u barem jednom segmentu (Knighton 1990. (51), Driver 2006. (55), Anitua 2008. (57)), dok je preostalih šest studija bilo ocijenjeno nejasnim rizikom od pristranosti.

Razvrstavanje

Samo pet od deset uključenih istraživanja pružilo je detaljan opis metode korištene za nasumično raspoređivanje ispitanika (52,55–57,59). U drugim istraživanjima se spominje da je kliničko ispitivanje bilo randomizirano, ali nisu obrazložene pojedinosti. Iako je četiri od deset studija detaljno opisalo postupak prikriivanja raspodjele (51–53,55), informacije o prikriivanju raspodjele nisu bile dostupne u preostalih šest studija.

Zasljepljivanje

Pet ispitivanja je primijenilo zasljepljenje na sudionike (51,52,54,55,58), četiri ispitivanja je zasljepljilo njegovatelje (51,52,54,58), a sedam procjenitelje ishoda (51,52,54–56,58,59). Podatak o zasljepljenju sudionika je bio jasno opisan ili je doveden zaključak da su sudionici bili uspješno zasljepljeni zbog gotovo identičnog izgleda kontrolnog tretmana i autolognog PRP u ispitivanju. Jedno ispitivanje je bilo otvorenog tipa (57), a jedno nije navelo je li postojala razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe (60).

Nepotpuni podaci o ishodu

Planinšek Rucigaj 2007. (60) je jedino ispitivanje od deset uključenih koje nije navelo podatak je li došlo do gubitka sudionika tijekom praćenja. Postotak odustajanja je u većini ispitivanja bio manji od 30%. Iznimka su ispitivanja Driver 2006. (55) i Anitua 2008. (57) čiji su postotci odustajanja sudionika bili 40%, odnosno 44%. Ispitivanja koja nisu imala gubitke u sudionicima su Krupski 1991. (52), Weed 2004. (58) i Li 2012. (59). U dva ispitivanja se javila neravnoteža u gubitcima sudionika nakon randomizacije. Točnije, u ispitivanju Knighton 1990. (51) izgubljena su tri (18,7%) sudionika u eksperimentalnoj grupi i pet (31,2%) u kontrolnoj grupi, a u ispitivanju Driver 2006. (55) je izgubljen 21 (52,5%) sudionik u eksperimentalnoj i 11 (34,4%) sudionika u kontrolnoj grupi. Tri istraživanja su izvršila analizu namjere liječenja (Stacey 2000. (53), Senet 2003. (54) i Driver 2006. (55)). Ispitivanje Driver 2006. provelo je i analizu prema planiranom protokolu za sekundarne ishode zbog visokog postotka odstupanja od protokola i neuspješnog dovršetka liječenja.

Selektivno izvještavanje

Jedno ispitivanje pokazalo je selektivno prikazivanje rezultata (Driver 2006. (55)). Navedeni neprijavljeni rezultati odnosili su se na postotak promjene površine rane na kraju posjete u odnosu na početnu vrijednost, postotak promjene volumena rane na kraju posjete u odnosu na početnu vrijednost te stopu zatvaranja volumena po danu na posjeti na kraju istraživanja.

4.1.3 UTJECAJ INTERVENCIJA

Usporedba autologne plazme bogate trombocitima i standardne njege (s ili bez placeba)

Primarni ishod:

- Udio potpuno zacijeljenih kroničnih rana

Osam RCT-ova je uspoređivalo PRP i standardnu njegu (s ili bez placeba) te prikazalo rezultate o ishodu potpunog zacjeljenja rana. Studije Driver 2006. (55) i Li 2012. (59), ispitivanje su provodile na dijabetičkim ulkusima stopala sa sveukupno 189 sudionika. Stacey 2000. (53) i Senet 2003. (54), sa 101 sudionikom, ispitivale su venski ulkus nogu. A mješovite rane su ispitane u studijama Knighton 1990. (51), Krupski 1991. (52), Weed 2004. (58) i Anitua 2008. (57), sa 101 sudionikom. Odvojeno su analizirane studije sa dijabetičkim ulkusom stopala, venskim ulkusom nogu i mješovitim kroničnim ranama. U svim slučajevima, kvaliteta dokaza je označena kao niska zbog nepreciznosti (širok interval pouzdanosti) i rizika od pristranosti (često nepotpuni podaci o ishodu, selektivno izvještavanje ili nejasan postupak randomizacije). Također, provedena je i analiza podgrupe kako bi se ispitaio utjecaj različitih metoda oslobađanja faktora rasta iz trombocita na rezultate različitih kliničkih učinaka.

Sekundarni ishodi:

- Ukupna epitelizirana površina

Tri studije koje su uključivale 66 sudionika s mješovitim kroničnim ranama pružile su podatke za ovaj ishod (Krupski 1991. (52), Weed 2004. (58), Anitua 2008. (57))

- Postotak zacijeljene površine rane

Anitua 2008. (57) i Knighton 1990. (51) su ispitivanja na mješovitim kroničnim ranama sa sveukupno 47 sudionika, koja su pružila podatke o postotku zacijeljene površine rane za analizu. Važno je napomenuti da ovi podaci nose visok rizik od pristranosti i to se treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata. Oba ispitivanja su imala smanjenje broja sudionika, a Anitua 2008. je imala i nezaslijepljenu procjenu ishoda.

- Vrijeme potrebno za potpuno cijeljenje rane

Dva ispitivanja (Stacey 2000. (53) i Driver 2006. (55)) su objavila podatke o ovom ishodu, ali nijedno nije dalo dovoljno podataka za izvršenje analize.

- Bol u rani

Niti jedno ispitivanje nije objavilo rezultate o ovom ishodu.

- Komplikacije rane

Tri ispitivanja sa 117 sudionika su prijavila komplikacije u rani poput infekcije i dermatitisa. Studija Senet 2003. (54), prijavila je i infekciju i dermatitis, studija Anitua 2008. (57), prijavila je infekciju, a studija Driver 2006. (55), dermatitis.

- Kvaliteta života

Nije prijavljeno ni u jednom ispitivanju.

- Neželjeni događaji

Od sveukupno devet ispitivanja, šest je prijavilo neželjene događaje, no samo tri ispitivanja ih je detaljnije prezentiralo (Senet 2003. (54), Driver 2006. (55), Anitua 2008. (57)). Ispitivanja Knighton 1990. (51), Planinšek Rucigaj 2007. (60) i Li 2012. (59) nisu prijavili podatke o neželjenim događajima. Kvaliteta dokaza je snižena zbog rizika od pristranosti i nepreciznosti.

Tablica 13. Rezultati meta analize Cochranove sustavnog pregleda (PRP vs. standardna njega) (4)

Mjera ishoda	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka	P
1. Potpuno zacijeljene kronične rane	8	391	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,19 [0,95, 1,50]	0,14
Dijabetički ulkusi stopala	2	189	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,22 [1,01, 1,49]	0,04
Venski ulkusi nogu	2	101	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,02 [0,81, 1,27]	0,89
Mješovite kronične rane	4	101	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,85 [0,76, 4,51]	0,18
2. Ukupna epitelizirana površina (cm²)	3	66	Razlika u srednjoj vrijednosti (IV, Slučajan, 95% CI)	-2,78 [-8,67, 3,11]	0,36
3. Postotak zacijeljene površine rane	2	38	Razlika u srednjoj vrijednosti (IV, Slučajan, 95% CI)	51,78 [32,70, 70,86]	<0,0001
4. Komplikacije rane	3	-	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	Samo podzbrojevi	
Infekcija	2	30	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	0,80 [0,14, 4,73]	0,81
Dermatitis	2	87	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,31 [0,18, 9,69]	0,79
5. Neželjeni događaji	3	102	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,05 [0,29, 3,88]	0,94
Dijabetički ulkus stopala	1	72	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	0,8 [0,05, 12,30]	0,87
Venski ulkus nogu	1	15	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	2,63 [0,35, 19,85]	0,35
Mješovite kronične rane	1	15	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	0,44 [0,05, 3,85]	0,46

Tablica 14. Rezultati analize podskupina (Lizat/aktivirani trombociti vs. standardna njega) (4)

Mjera ishoda	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka	P
1. Potpuno zacijeljene kronične rane	7	379	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,21 [0,94, 1,56]	0,15
Lizat trombocita	4	172	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,45 [0,67, 3,13]	0,34
Aktivirani trombociti	3	204	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	1,23 [1,01, 1,49]	0,04

Usporedba autologne plazme bogate trombocitima zajedno s matricom za moduliranje proteaze (PRP+PMM) i same matrice za moduliranje proteaze (PMM)

Primarni ishod:

- Udio potpuno zacijeljenih kroničnih rana

Studija Kakagia 2007. (56) uspoređivala je tri terapijske skupine (sama matrica za modulaciju proteaze (PMM), sam PRP i kombinacija PRP i PMM kod 51 sudionika sa dijabetičkim ulkusom stopala. Uspoređeni su podaci terapijske skupine koja je primala samo PMM i skupine koja je primala kombinaciju sa PRP-om. Kvaliteta dokaza za ovaj ishod je vrlo niska zbog rizika od pristranosti i nepreciznosti.

Sekundarni ishodi:

- Bol u rani, kvaliteta života i neželjeni događaji

Nisu prijavljeni podaci o ovim ishodima u ispitivanju.

Tablica 15. Rezultati meta analize (PRP+PMM vs. PMM) (4)

Mjera ishoda	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka
1. Potpuno zacijeljene kronične rane	1		Omjer rizika (M-H, fiksni, 95% CI)	1 [0,16, 6,30]

AMSTAR-2 procjena Cochrane sustavnog pregleda

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente? - DA
2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola? - NE
3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled? - DA
4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature? - DA
5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu? - DA
6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu? - DA
7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja? - DA
8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije? - DA
9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB- engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled? -DA
10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled? - DA
11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza? - DA
12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza? - DA
13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda? - DA
14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda? - DA

15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda? - NE

16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda? – DA

4.2 LITERATURA OBJAVLJENA NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

4.2.1 UKLJUČENI RCT-OVI OBJAVLJENI NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

Randomizirana kontrolirana ispitivanja uključena u ovaj rad, pronađena su pretraživanjem baza MEDLINE i CENTRAL. Pretraživanje je izvršeno uz pomoć ključnih riječi *autologous platelet-rich plasma*, PRP, PDGF, *chronic wounds*, *ulcer*, *pressure ulcer*, *venous ulcer*, *ischemic ulcer*, *diabetic foot*. U bazi MEDLINE korišteni su filteri "*Publication date*", kako bismo dobili rezultate objavljene nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda, "*Clinical Trial*", kako bismo identificirali klinička ispitivanja, te filter "*Free Full Text*" kako bismo osigurali pristup cjelovitim tekstovima studija. Ovim pretraživanjem pronađeno je 24 rezultata. U bazi podataka CENTRAL, korištene su iste ključne riječi, te su također primijenjeni filteri "*Publication year*" i "*Full Text*". Ovim pretraživanjem pronađeno je 402 rezultata. Nakon pregledavanja naslova i sažetaka, te uklanjanja duplikata, eliminirani su svi rezultati koji se ne odnose na upotrebu autologne plazme bogate trombocitima u liječenju kroničnih rana. Od preostalih 6 ispitivanja iz MEDLINE baze i 10 ispitivanja iz CENTRAL baze, uključili smo 7 relevantnih studija, a 9 isključili.

Karakteristike uključenih ispitivanja

1. Alhawari 2023.

Perilesional injections of human platelet lysate versus platelet poor plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A double-blinded prospective clinical trial (61)

Tablica 16. Karakteristike studije Alhawari 2023.

Metode	Dizajn: randomizirano, prospektivno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Država: Jordan Praćenje: 14 tjedana
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 19 (10 u pokusnoj i 9 u kontrolnoj grupi) Etiologija rane: dijabetički ulkus stopala Dob(srednja vrijednost): u pokusnoj grupi 61,4, a u kontrolnoj 58,6 Spol: 11 muškaraca i 8 žena Kriteriji uključenja: odrasli (18 do 70 god.) oboljeli od DM tip II, s ulkusom koji traje najmanje 6 tjedana; HbA1c < 13%; ulkus lokaliziran na plantarnoj, medijalnoj ili lateralnoj strani stopala (uključujući sve površine nožnih prstiju), a veličina rane (dužina x širina) između 0,5 cm x 2 i 20 cm x 2; rane koje se nalaze ispod <i>Charcotovog</i> deformiteta moraju biti bez akutnih promjena i moraju proći odgovarajuću strukturnu konsolidaciju; ulkus prema <i>University of Texas</i> ljestvici stadij A, II ili III stupnja; rana bez nekrotičnih ostataka, stranih tijela ili sinus trakta nakon debridmana; neinvazivno vaskularno testiranje <i>Ankle Brachial Index</i> (ABI); bez znakova neuropatije na <i>Semmes-Weinstein</i> monofilamentnom testu za neuropatiju; rezultati krvnih pretraga unutar prihvaćenog raspona, uključujući punu krvnu sliku, testove funkcije jetre i bubrega, probir hepatitisa i biokemiju krvi. Kriteriji isključenja: pacijent ne sudjeluje u drugom istraživanju; površina ulkusa smanjila se za >50% tijekom 7-dnevnog razdoblja probira; ulkus je posljedica nedijabetičke etiologije ili ne zadovoljava kriterije uključivanja; dokaz gangrene u čiru ili na bilo kojem dijelu stopala; pacijent trenutno prima ili je primio zračenje ili kemoterapiju unutar zadnja 3 mjeseca od randomizacije; pacijent je primio terapiju faktorom rasta unutar 7 dana od randomizacije; probirni broj trombocita <100x 10 ⁹ /L, i/ili Hb manji od <10 g/dL; pacijent je podvrgnut bubrežnoj dijalizi ili ima poznatu imunološku deficijenciju, poznati abnormalni poremećaj aktivacije trombocita, bolest jetre, aktivni rak, poremećaj prehrane, hematološki poremećaj, kolagensku vaskularnu bolest, reumatsku bolest ili poremećaj krvarenja; povijest perifernih vaskularnih popravka unutar 30 dana od randomizacije; pacijent ima fiziološki, razvojni, fizički, emocionalni ili društveni poremećaj ili bilo koju drugu situaciju koja može ometati njegovu usklađenost sa zahtjevima ispitivanja i/ili zacjeljivanjem čira; povijest zlouporabe alkohola ili droga tijekom posljednje godine prije randomizacije; pacijent nema adekvatan

	venski pristup za uzimanje krvi.
Intervencija	<p>Eksperimentalna grupa: humani trombocitni lizat (hPL) je injiciran perilezijski na rubove ulkusa svaka 2 tjedna (max. 6 injekcija)</p> <p>Kontrolna grupa: plazma siromašna trombocitima (PPP) (placebo) korištena na identičan način</p> <p>-hPL i PPP su dobiveni iz 25 mL krvi svakog sudionika, centrifugiranjem, smrzavanjem i odvajanjem supernatanta. Osim navedenih intervencija, obje grupe su primile standardnu njegu za liječenje dijabetičkog ulkusa stopala.</p> <p>Duljina liječenja: 12 tjedana</p>
Ishodi	<p>Primarni ishod: sigurnost liječenja</p> <p>Sekundarni ishod: učinkovitost mjerena kao potpuno zacjeljenje unutar 12 tjedana ili djelomično cijeljenje mjereno kao smanjenje veličine ulkusa nakon 12 tjedana.</p>
Zabilješke	Financiranje: uz potporu <i>Scientific Research Support Fund (SRF), Ministry of Higher Education/Jordan</i> i <i>Deanship of Scientific Research/The University of Jordan</i> .

Tablica 17. Rezultati studije Alhawari 2023.

Primarni ishod: ukupan broj prijavljenih neželjenih događaja tijekom cijele studije					
Grupa	Bol na mjestu primjene	Oticanje	Infekcija	Krvarenje	Crvenilo i toplina
hPL	36	10	6	5	9
PPP	28	7	4	1	6
Sekundarni ishod:					
hPL grupa					
Sudionik	Spol	Broj dana potrebnih za potpuno cijeljenje	Broj injekcija do potpunog zacjeljivanja	% zacjeljivanja nakon terapije hPL	
1	M	78	6	100%	
2	F	110	8	Djelomično zacjeljen nakon 12 tj. (80%)	
3	M	21	2	100%	
4	M	56	4	100%	
5	F	30	3	100%	
6	M	48	4	100%	
7	F	18	2	100%	

8	M	17	2	100%
9	F	31	3	100%
10	M	32	3	100%
Grupa PPP				
Sudionik	Spol	Broj dana praćenja	Broj primljenih injekcija	% smanjenja ulkusa u 12 tjednu
1	F	84	6	10%
2	M	84	6	0%
3	M	84	6	5%
4	F	84	6	15%
5	F	84	6	0%
6	M	84	6	3%
7	F	84	6	5%
8	M	84	6	0%
9	M	84	6	0%
<p>Zaključak: Učinkovitost liječenja bazirana na površini ulkusa izračunata pomoću jednosmjerne analize varijance iznosi za hPL grupu 0,98 (SD ±0,0632), a za PPP grupu 0,0422 (SD ±0,0529); (P < 0,00001)</p>				

hPL-humani trombocitni lizat; PPP-plazma siromašna trombocitima.

2. Uçar 2020.

Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs (62)

Tablica 18. Karakteristike studije Uçar 2020.

Metode	<p>Dizajn: prospektivno, randomizirano, kontrolirano, eksperimentalno ispitivanje</p> <p>Država: Turska</p> <p>Praćenje: 2 mjeseca</p>
---------------	---

Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 60 (30 u svakoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: dekubitus na trtičnoj kosti, stadij II</p> <p>Dob(M ± SD): u pokusnoj grupi 68,30 ± 6,37, a u kontrolnoj 67,80 ± 5,86</p> <p>Spol: 39 muškaraca i 21 žena</p> <p>Kriteriji uključenja: stariji od 18 godina, s normalnom funkcijom bubrega, normalnim vrijednostima albumina, trombocita i glukoze u krvi; pokretljivost djelomično ili potpuno ograničena; koji imaju znanje turskog jezika, te su došli u palijativni odjel zbog kirurškog zahvata i imaju ulkus stadija II na trtičnoj kosti bez dijagnoze imunodeficijencije.</p> <p>Kriteriji isključenja: nije navedeno</p>
Intervencija	<p>-rane iz obje grupe su pripremljene obavljanjem debridmana, ako je bio potreban, i ispiranjem sa fiziološkom otopinom.</p> <p>Eksperimentalna grupa: uzeta je krv od sudionika, koja je zatim centrifugirana kako bi se dobio PRP. On je primijenjen u obliku gela, koji je natopljen na sterilnu gazu i pričvršćen na ranu.</p> <p>Kontrolna grupa: rane su ispirane fiziološkom otopinom i zatvorene sterilnom gazom</p> <p>Duljina liječenja: 2 mjeseca (PRP gel je primjenjivan svaka 3 dana)</p>
Ishodi	<p>Primarni ishod: promjena u površini rane, količina eksudata i vrsta tkiva mjerena PUSH ljestvicom (engl. <i>Pressure Ulcer Scale for Healing</i>)</p> <p>Sekundarni ishod: količina i trošak potrošnog materijala za obloge</p>
Zabilješke	<p>Financiranje: uz pomoć <i>Zonguldak Bulent Ecevit University Scientific Research Projects Unit, Grant/Award Number: 2018-19093093-01</i></p>

Tablica 19. Rezultati studije Ucar 2020.

Primarni ishod: usporedba srednjih vrijednosti PUSH rezultata					
PUSH	Promatranje	Obloga sa PRP gelom	Obloga sa fiziološkom otopinom	Z	P*
		M ± SD	M ± SD		
Ukupni rezultat	1. promatranje	8,43± 2,34	9,57± 2,21	-1573	0,116
	20. promatranje	5,00± 3,97	9,37± 2,39	-4079	0,001
Z, P		-4572, 0,001	-0,148, 0,883		
Duljina x dužina (cm²)	1. promatranje	4,70± 1,78	4,83± 1,34	-0,475	0,635
	20. promatranje	2,83± 2,42	5,00± 1,31	-3454	0,001

Z, P		-4504, 0,001	-1387, 0,186		
Količina eksudata	1. promatranje	1,93± 0,74	2,17± 0,70	-1127	0,260
	20. promatranje	0,93± 0,87	1,93 ±0,74	-4057	0,001
Z, P		-4278, 0,001	-1578, 0,115		
Vrsta tkiva	1. promatranje	1,87± 0,43	1,87± 0,43	0,001	0,999
	20. promatranje	1,20± 0,96	1,97± 0,61	-3314	0,001
Z, P		-3386, 0,001	-0,905, 0,366		
Zaključak: Uspoređivanjem rezultata 20. promatranja utvrđeno je da su prosječni rezultati PUSH skale značajno smanjeni u pokusnoj grupi u odnosu na kontrolnu i da je došlo do zacjeljivanja.					

*Mann Whitney U test

3. Helmy 2021.

Objective assessment of Platelet-Rich Plasma (PRP) potentiality in the treatment of Chronic leg Ulcer: RCT on 80 patients with Venous ulcer (63)

Tablica 20. Karakteristike studije Helmy 2021.

Metode	Dizajn: randomizirano, kontrolirano ispitivanje Država: Egipat Praćenje: 12 mjeseci
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 80 (40 u svakoj grupi) Etiologija rane: venski ulkus nogu, na donjoj trećini noge Dob(M ± SD): u pokusnoj grupi 48 ± 11, a u kontrolnoj 44 ± 11,4 Spol: 49 muškaraca i 31 žena Kriteriji uključenja: Pacijenti sa ulkusom prosječne veličine 10-20 cm ² , indeks gležnja/bruhijalnog tlaka (ABPI) je 0,9 ili više, s palpabilnom perifernom pulsacijom. Venski dupleks je ispitan svakom pacijentu kako bi se potvrdila klinička dijagnoza. Kriteriji isključenja: Pacijenti sa neuropatskom, arterijskom, dijabetičkom komplikacijom; ako imaju vaskulitisne čireve, inficirane čireve, osteomijelitis i čireve s izloženim tetivama ili kostima; pacijenti koji su primali antikoagulanse/antitrombocitne lijekove ili imaju sklonost krvarenju.
Intervencija	Eksperimentalna grupa: uzeta je krv od sudionika, koja je zatim centrifugirana kako bi se dobio PRP. Primijenjena je intradermalna i subdermalna injekcija PRP-a jednom tjedno, u sve rubove i u granulacijsko dno ulkusa, 4-6 injekcija

	Kontrolna grupa: standardna terapija (kompresija i previjanje) Duljina liječenja: 6 tjedana
Ishodi	Smanjenje područja ulkusa Vrijeme do zacjeljivanja Pojava recidiva nakon potpunog zatvaranja unutar 1 godine
Zabilješke	Financiranje: nije navedeno

Tablica 21. Rezultati studije Helmy 2021.

Ishod: Vrijeme zacjeljivanja i recidiv				
Parametar	PRP grupa	Kontrolna grupa	P	
Zacjeljivanje ulkusa nakon 3 mjeseca				
Zacjeljeno	34 (85%)	17 (17,5%)	0,00007*	
Nepotpuno zacjeljeno	6 (15%)	23 (57,5%)		
Zacjeljivanje ulkusa nakon 6 mjeseci				
Zacjeljeno	34 (85%)	25 (62,5%)	0,00001	
Nepotpuno zacjeljeno	6 (15%)	14 (35%)		
Ponovno javljanje	0	1 (2,5%)		
Zacjeljivanje ulkusa nakon 12 mjeseci				
Zacjeljeno	34 (85%)	19 (47,5%)	0,0003*	
Nepotpuno zacjeljeno	6 (15%)	11 (27,5%)		
Ponovno javljanje	0	10 (25%)		
Vrijeme potrebno za zacjeljivanje				
M ± SD	2,13 ±0,48	4,7 ±4,05	0,001*	
Raspon u mjesecima	1,5-3	1,5-12		
Median	2	3		
Ishod: Smanjenje područja ulkusa				
Parametar	Početna vrijednost	Nakon 3 mjeseca	Nakon 6 mjeseci	Nakon 12 mjeseci
PRP (M± SD)	16,7 ±11,06	0,86± 2,18	0,78 ±2,01	0,76± 2,05
Prosječno smanjenje %		94,8%	95,3%	95,4%
Standardna terapija (M± SD)	20,4± 18,5	3,9± 6,88	2,15± 3,78	3,53 ±6,46
Prosječno smanjenje %		80,8%	89,4%	82,6%
P vrijednost	0,284	0,008*	0,048*	0,012*

Zaključak: Vrijeme do zacjeljivanja je kraće u pokusnoj grupi nego u kontrolnoj, smanjenje područja ulkusa je veće u PRP skupini, recidiv nakon potpunog zatvaranja uočen je samo u kontrolnoj skupini.

*Značajno jer je $p < 0,05$;

PRP-plazma bogata trombocitima.

4. Elbarbary 2020.

Autologous platelet-rich plasma injection enhances healing of chronic venous leg ulcer: A prospective randomised study (64)

Tablica 22. Karakteristike studije Elbarbary 2020.

Metode	<p>Dizajn: prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje</p> <p>Država: Egipat</p> <p>Praćenje: 12 mjeseci</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 90 (30 u svakoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: venski ulkus nogu</p> <p>Dob(M ± SD): A:45,4± 9,35, B:43,4± 13, C:41,80± 13,3</p> <p>Spol: 72 muškaraca i 18 žena</p> <p>Kriteriji uključenja: Odrasli pacijenti, koji imaju kronični venski ulkus nogu (klinička, etiološka, anatomska i patološka klasifikacija, CEAP, C6), bez odgovarajuće tendencije izlječenja (manje od 50% izlječenja), tijekom najmanje zadnjih 6 tjedana; indeks gležanja/brachijalnog pritiska (ABPI) ne manji od 0,9 i broj trombocita od 150 000 do 450 000/mm³.</p> <p>Kriteriji isključenja: Zatajenje bubrega, jetre ili srca, nekontrolirani DM, malignost, poremećaj vezivnog tkiva, trudnoća, dojenje, lokalna infekcija, ulkusi s izloženim kostima ili tetivama; pacijenti koji uzimaju antitrombocitne lijekove, steroide ili imunosupresivne lijekove. Pacijenti koji nisu htjeli potpisati informirani pristanak ili koji su dali povijest loše suradnje s kompresijskom terapijom također su bili isključeni.</p>
Intervencija	<p>Prije početka liječenja obavljen je debridman ili primjena antibiotika ako je to bilo potrebno. PRP je dobiven uzimanjem krvi sudionika i centrifugiranjem. Nakon primjene, rana je obložena vazelinskom gazom i elastičnim zavojem. Na ulkuse koji su primali injekciju PRP, primijenjena je anestetska krema.</p> <p>Grupa A: oblog s PRP</p> <p>Grupa B: lokalna injekcija PRP u ranu</p> <p>Grupa C (kontrola): standardna terapija (kompresija)</p> <p>Duljina liječenja: 8 tjedana (PRP se primjenjivao svaka 2 tjedna)</p>
Ishodi	<p>Primarni ishodi: Stopa potpunog zacjeljivanja ulkusa</p> <p>Postotak smanjenja površine ulkusa nakon 3 i 6 mjeseci i 1 godine</p>

	Sekundarni ishodi: Komplikacije rane povezane s liječenjem Stopa recidiva ulkusa nakon potpunog zacjeljivanja unutar 1 godine praćenja.
Zabilješke	Financiranje: nije navedeno

Tablica 23. Rezultati studije Elbarbary 2020.

Ishod: Zacjeljenje ulkusa					
Parametar		Aplikacija PRP (A)	Injeksija PRP (B)	Kompresijska terapija (C)	P vrijednost
Zacjeljenje nakon 3 mjeseca	Zacijeljeno	10 (33,3%)	14 (46,7%)	4 (13,3%)	0,003*
	Nepotpuno zacijeljeno	20 (66,7%)	16 (53,3%)	26 (86,7%)	0,003*
Zacjeljenje nakon 1 godine	Zacijeljeno	20 (66,7%)	24 (80%)	14 (46,7%)	0,007*
	Nepotpuno zacijeljeno	8 (26,7%)	5 (16,7%)	12 (40%)	0,04*
	Ponovno javljanje	2 (6,7%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	0,326
Vrijeme cijeljenja (mjeseci)	Medijan (raspon)	5 (3-9)	3 (3-6)	7 (4-12)	0,18
P ₁ (A vs. B) = 0,009*; P ₂ (A vs C) =0,395; P ₃ (B vs C)=0,026*					
Ishod: Smanjenje površine ulkusa					
Parametar		Početna vrijednost	Nakon 3 mjeseca	Nakon 6 mjeseci	Nakon 12 mjeseci
Aplikacija PRP (A)	(M± SD)	16,5 ±8,2	5,8± 2,1	1,3 ±0,6	1,2± 0,5
	Prosječno smanjenje %		65%	92%	92,7%
Injeksija PRP (B)	(M± SD)	15,7± 7,4	2,5± 1,3	1,6± 0,5	1,1 ±0,4
	Prosječno smanjenje %		84%	90%	93%
Kompresijska terapija (C)	(M ± SD)	17,8± 5,4	8,5 ±3,3	5,5 ±2,7	3,8± 1,5
	Prosječno smanjenje %		52%	69%	78,6%
P vrijednost		0,948	0,015*	0,001*	<0,001*
P₁		0,852	0,016*	0,079	0,351
P₂		0,868	0,361	0,003*	<0,001*

P₃	0,756	0,013*	0,002*	<0,001*
Zaključak: Injekcija PRP-a pospješuje zacjeljivanje kroničnih venskih ulkusa više nego primjena PRP u obliku obloga i kompresijska terapija.				

*značajno, jer je $p < 0,05$;
PRP-plazma bogata trombocitima.

5. Moneib 2018.

Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study (65)

Tablica 24. Karakteristike studije Moneib 2018.

Metode	Dizajn: komparativno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje Država: Egipat Praćenje: 6 tjedana
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 40 (20 u svakoj grupi) Etiologija rane: venski ulkus nogu Dob(M ± SD): pokusna grupa: 36,4 ± 10,2, kontrolna grupa: 32,5 ± 7,5 Spol: 39 muškaraca i 1 žena Kriteriji uključenja: Osobe s kroničnim venskim ulkusima nogu dulje od 6 mjeseci koji nisu primili nikakvo prethodno liječenje; veličina rane manja od 10 cm ² ; gležanj/brachijalni indeks >0,80, što ukazuje na odgovarajuću arterijsku perfuziju; venski dupleks je učinjen kako bi se potvrdila klinička dijagnoza i razlikovala akutna venska tromboza od kroničnih venskih promjena; normalan broj trombocita (>150 000/mm ³). Kriteriji isključenja: safenofemoralna inkompetentnost, nekontrolirani dijabetes melitus (DM), aktivna infekcija, ishemijska bolest srca, narušena imunološka funkcija, poremećaji koagulacije, oni koji su primali ili su primili zračenje ili kemoterapiju unutar 3 mjeseca od ispitivanja, povijest raka, trudnoce ili dojilje.
Intervencija	Pokusna grupa: PRP gel, dobiven od krvi sudionika, primijenjen je na rane, nakon pravilnog debridmana nekrotičnih tkiva i ispiranja fiziološkom otopinom. Zatim je rana previjena neupijajućim zavojem (vazelinska gaza). Pacijentima je savjetovano da nose elastične čarape i podignu zahvaćeni ekstremitet. Kontrolna grupa: Područje ulkusa pravilno je očišćeno normalnom fiziološkom otopinom nakon čega je stavljen neupijajući zavoj (vazelinska gaza) kako bi se osiguralo vlažno okruženje za cijeljenje. Učinjena je kompresija pomoću elastičnih čarapa, a pacijenti su upućeni da podignu zahvaćeni ekstremitet. Duljina liječenja: 6 tjedana (PRP se primjenjivao jednom tjedno)

Ishodi	Primarni ishodi: postotak poboljšanja u području ulkusa koje je procijenjeno smanjenjem veličine ulkusa. Potpuno cijeljenje definirano je kao 100%-tna epitelizacija.
Zabilješke	Financiranje: nije navedeno

Tablica 25. Rezultati studije Moneib 2018.

Parametar	PRP grupa			Kontrolna grupa			P
	M±SD	Medijan	IQR	M±SD	Medijan	IQR	
Duljina rane (cm) na kraju ispitivanja	1,59 ±1,92	0,9	0-2,3	2,0± 0,55	2,2	2-2,4	0,028*
Širina rane (cm) na kraju ispitivanja	1,04 ±1,27	0,6	0-1,8	1,63 ±0,69	1,7	1,6-2,0	0,02*
Površina rane (cm²) na kraju ispitivanja	3,05 ±5,87	0,4	0-2,8	2,81 ±1,46	3,0	2,7-3,6	0,019*
Promjena u površini (cm²)	4,92 ±11,94	1,81	0,85- 3,64	0,13 ±0,27	0	0	0,0001*
% promjene	67,61± 36,66	74,38	38,96- 100,0	13,67 ±28,06	0	0	0,0001*
Ishod: potpuno cijeljenje							
Parametar	PRP grupa			Kontrolna grupa			
100%-tno cijeljenje	7 (35%)			0			
>50% poboljšanja	7 (35%)			4 (20%) pacijenata s 50% poboljšanja			
<50% poboljšanja	4 (20%)						
Bez poboljšanja	2 (10%)			16 (80%)			

*značajno, jer je $p < 0,05$

Mann Whitney U test

PRP-plazma bogata trombocitima.

6. Xie 2020.

Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: a Clinical Study (66)

Tablica 26. Karakteristike studije Xie 2020.

Metode	<p>Dizajn: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje</p> <p>Država: Kina</p> <p>Praćenje: 8 tjedana</p>
Ispitanici	<p>Broj randomiziranih sudionika: 48 (25 u pokusnoj i 23 u kontrolnoj grupi)</p> <p>Etiologija rane: dijabetički ulkus stopala u kombinaciji sa sinusnim traktom</p> <p>Dob(M ± SD): pokusna grupa: 60,50 ± 8,27, kontrolna grupa: 61,10 ± 7,90</p> <p>Spol: 27 muškaraca i 21 žena</p> <p>Kriteriji uključenja: pacijenti oboljeli od dijabetičkog ulkusa u kombinaciji sa sinusnim traktom; rana može imati upalnu eksudaciju, ali ne smije biti gnojna; rana nije zacijelila dulje od 1 tjedna bez rasta granulacijskog tkiva; dubina rane ne manja od 0,5 cm; nakon konzultacija na odjelu za endokrinologiju, kontrolirana slučajna razina šećera u krvi održavana je u rasponu od 100-160 mg/dan.</p> <p>Kriteriji isključenja: U kombinaciji s bolestima krvnog sustava, hemoglobin <110 g/L, broj trombocita <100 × 10⁹/L; oboljeli od hipertenzije i bolesti srca; pate od mentalne bolesti, nesuradljivost pacijenta; dijabetičari četvrtog stadija s višestrukim terminalnim komplikacijama šećerne bolesti; pacijenti su odbili donirati krv za postupak.</p>
Intervencija	<p>Pokusna grupa: Rana svakog pacijenta pažljivo je dezinficirana i pripravljena uklanjanjem nekrotičnog tkiva. PRP gel, pripremljen od pacijentove vlastite krvi, stavljen je u trakt rane i na ulkus da pokrije ranu. Rana je prekrivena slojem vazelinske gaze i stavljen je kompresijski zavoj. Ovaj se postupak ponavljao tjedno dok rana nije zacijelila. Učestalost previjanja rane bila je jednom svaka 3 dana.</p> <p>Kontrolna grupa: Inicijalni debridman izveden je na isti način kao u PRP skupini. Pacijenti su liječeni samo obozima, što je uključivalo čišćenje rane fiziološkom otopinom i lagano češanje rane dok ne prokrvari. Zatim je stavljena gaza natopljena 0,1%-tnim rivanolom (etakridin laktat) i sterilna obloga. Ovaj se postupak ponavljao dva puta tjedno dok rana nije zacijelila.</p> <p>Duljina liječenja: 8 tjedana</p>
Ishodi	<p>Primarni ishodi: vrijeme zatvaranja sinusa, stopa zacjeljivanja ulkusa</p> <p>Sekundarni ishodi: troškovi hospitalizacije, vrijeme hospitalizacije</p>
Zabilješke	<p>Financiranje: nije navedeno</p>

Tablica 27. Rezultati studije Xie 2020.

Tjedan	Parametar	PRP grupa	Kontrolna grupa	Statistički podaci	P
1	Izliječeni pacijenti, n (%)	3 (12)	0 (0)	1,25	0,24
	Sinus zatvoren/tjedno (cm)	0,80± 0,24	0,20± 0,13	10,6	0,00*
	Zacijeljeno područje/tjedno (cm ²)	5,10 ±0,95	2,00± 0,73	12,40	0,00*
	Stopa kontrole infekcije, n (%)	11 (52,38)	3 (15)	5,56	0,02*
2	Izliječeni pacijenti, n (%)	9 (36)	1 (4,35)	4,10	0,04*
	Sinus zatvoren/tjedno (cm)	0,80± 0,22	10,30 ±0,12	10,81	0,00*
	Zacijeljeno područje/tjedno (cm ²)	4,90± 0,68	2,10± 0,65	14,32	0,00*
	Stopa kontrole infekcije, n (%)	20 (95,24)	10 (50)	6,82	0,01*
4	Izliječeni pacijenti, n (%)	22 (88)	5 (21,74)	4,85	0,03*
	Sinus zatvoren/tjedno (cm)	1,60± 0,29	0,90± 0,42	6,29	0,00*
	Zacijeljeno područje/tjedno (cm ²)	9,20 ±1,26	3,30± 0,82	17,50	0,00*
	Stopa kontrole infekcije, n (%)	21 (100)	19 (95)	2,74	0,10
8	Izliječeni pacijenti, n (%)	25 (100)	20 (86,96)	0,37	0,54
	Sinus zatvoren/tjedno (cm)	1,40± 0,35	1,10± 0,39	1,06	0,30
	Zacijeljeno područje/tjedno (cm ²)	14,20± 1,44	5,90± 1,20	9,38	0,00*
	Stopa kontrole infekcije, n (%)	21 (100)	20 (100)	-	-
Ukupni troškovi hospitalizacije (tisuća dolara)		3,60± 0,65	8,17 ±0,20	10,64	0,00*
Ukupno vrijeme hospitalizacije (d)		19,30 ±7,24	48,10 ±11,72	5,09	0,03*
<p>Zaključak: PRP gel može ubrzati cijeljenje dijabetičkog ulkusa sinusnog trakta, skratiti vrijeme cijeljenja klinički teške rane i skratiti boravak u bolnici.</p>					

*značajno, jer je p<0,05

PRP-plazma bogata trombocitima

7. Qin 2019.

Clinical study of local injection of autologous platelet-rich plasma in treatment of diabetic foot ulcer (67)

Tablica 28. Karakteristike studije Qin 2019.

Metode	Dizajn: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje Država: Kina Praćenje: 3 mjeseca
Ispitanici	Broj randomiziranih sudionika: 90 (30 u svakoj grupi) Etiologija rane: dijabetički ulkus stopala Dob(M): grupa A: 66,8, grupa B: 65,8, grupa C: 65,2 Spol: 45 muškaraca i 45 žena Kriteriji uključenja: Refraktorni dijabetički ulkus stopala u bolesnika s DM tip II (stopa zacjeljivanja rana <50% nakon 4 tjedna konvencionalnog sistemskog i lokalnog liječenja), Wagnerova klasifikacija stupnja 2, 3 ili 4, rana nakon kirurškog liječenja bez infekcije; nema teške srčane, moždane, plućne ili bubrežne insuficijencije; gležanj-brahijalni indeks $\geq 0,4$; pacijent spreman prihvatiti sveobuhvatno liječenje dijabetičkog stopala uključujući lokalnu injekciju PRP-a. Kriteriji isključenja: Infekcija dijabetičkog ulkusa na stopalu i septički šok; trombociti $<100 \times 10^9 / L$, hemoglobin $<90 \text{ g/L}$, albumin $<30 \text{ g/L}$; trudnice ili dojilje; osobe s mentalnim bolestima koje ne mogu se točno izraziti ili ne mogu surađivati s liječenjem.
Intervencija	Prije početka liječenja, iz svih rana je uklonjeno nekrotično tkivo. Nakon toga, rane su ispirane vodikovim peroksidom, razrijeđenom otopinom povidon-joda i fiziološkom otopinom. Na početku se liječenje u svim terapijskim grupama provodilo svaki treći dan, a nakon što se formiralo novo granulacijsko tkivo u rani, liječenje je primjenjivano jednom tjedno. Skupina A: lokalna injekcija PRP + hidrogel obloga na ranu Skupina B: PRP gel + hidrogel obloga koja pokriva ranu Skupina C: hidrogel obloga
Ishodi	Primarni ishodi: broj tretmana, vrijeme hospitalizacije i ukupna upotreba PRP-a u skupinama A i B, cijeljenje rana i kontrolu infekcije
Zabilješke	Financiranje: nije navedeno

Tablica 29. Rezultati studije Qin 2019.

Parametar	Grupa A (injekcija PRP)	Grupa B (PRP gel)	Kontrolna grupa	P
Broj tretmana	10,2±0,8	11,4±0,6	12,5±0,5	
Ukupna količina PRP korištena (mL)	306±24	342±18		>0,05
Vrijeme hospitalizacije (dani)	40,5±1,8	62,1±2,3	88,6 ±1,4	<0,05
Stopa zacjeljivanja rana	93,2% ± 0,8%	52,1% ± 1,1%	21,3% ± 1,3%	<0,05

PRP-plazma bogata trombocitima.

Isključena ispitivanja

Isključeno je devet ispitivanja koja nisu odgovarala kriterijima uključenja. Tri ispitivanja nisu bila randomizirana kontrolirana ispitivanja (68–70). Dva ispitivanja su uspoređivala PRP u kombinaciji s presađivanjem masnog tkiva (71,72). Četiri ispitivanja nisu imala dostupan puni tekst (73–76).

4.2.2 UKLJUČENI SUSTAVNI PREGLEDI OBJAVLJENI NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

Sustavi pregledi su pronađeni pretraživanjem baza MEDLINE i CENTRAL. Pretraživanje je izvršeno uz pomoć ključnih riječi *autologous platelet-rich plasma*, PRP, PDGF, *chronic wounds*, *ulcer*, *pressure ulcer*, *venous ulcer*, *ischemic ulcer*, *diabetic foot*. U bazi MEDLINE korišteni su filteri "*Publication date*", kako bismo dobili rezultate objavljene nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda, "*Systematic review*", kako bismo identificirali sustavne preglede, te filter "*Free Full Text*" kako bismo osigurali pristup cjelovitim tekstovima. Ovim pretraživanjem pronađena su 3 sustavna pregleda i meta analize koja su odgovarala kriterijima uključenja. U bazi podataka CENTRAL je pronađena jedna meta analiza.

1. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials (77)

Ovaj sustavni pregled je usredotočen na RCT-ove koji su uključivali pacijente s kroničnim ranama, s ciljem procjene učinkovitosti PRP terapije u usporedbi s konvencionalnom terapijom koja se primjenjuje za liječenje tih vrsta rana. U pregled je uključeno 48 studija, te je provedena kvantitativna analiza primarnog ishoda (promjena veličine rane (potpuno zatvaranje, smanjenje površine rane, brzina cijeljenja)). Sekundarni ishodi nisu kvantitativno analizirani jer su mjere ishoda za njihovu procjenu bile različite i loše definirane. Provedena je i analiza podskupina, kako bi se smanjila heterogenost. Meta analiza pokazuje da PRP poboljšava zacjeljivanje kroničnih rana, uključujući dijabetičke i venske ulkuse. PRP pruža bolje rezultate u potpunom zacjeljivanju rana i smanjenju površine rane u usporedbi s konvencionalnim terapijama, te se ubrizgavanje PRP-a čini djelotvornijim od lokalne primjene.

Tablica 30. Rezultati meta analize (77)

Podskupina		1. Potpuno zatvaranje rane		2. Smanjenje površine rane	
		Broj studija	Rezultat analize (Omjer izgleda (MH, slučajan, 95% CI))	Broj studija	Rezultat analize (standardizirana razlika srednje vrijednosti(95% CI))
Ukupno		29	5,32 [3,37; 8,40]	16	-1,21 [-1,74; -0,68]
Etiologija ulkusa	Dijabetički	14	2,26 [1,50; 3,41]	4	-0,68 [-1,31; -0,06]
	Venski	9	8,02 [3,63; 17,71]	7	-1,26 [-2,28; -0,24]
	Test razlike podskupina	$\chi^2 = 9,88; df = 1; p = 0,002$		$\chi^2 = 0,02 ; df = 1; p = 0,891$	
Način primjene PRP	Topikalno	26	4,74 [2,87; 7,83]	13	-0,94 [-1,43; -0,46]
	Injeksija	5	9,42 [3,32; 26,76]	5	-1,03 [-1,79; -0,26]
	Test razlike podskupina	$\chi^2 = 2,34; df = 1; p = 0,126$		$\chi^2 = 0,11 ; df = 1; p = 0,739$	
Vrijeme praćenja	Kratko	18	6,03 [3,21; 11,33]	4	-1,00[-1,64; -0,35]
	Srednje	8	3,38 [1,15; 9,89]	1	-1,38 [-2,96; 0,19]
	Dugo	2	8,24 [1,66; 40,87]	4	-0,63 [-1,64; 0,37]
	Test razlike podskupina	$\chi^2 = 2,50; df = 3; p = 0,476$		$\chi^2 = 0,24 ; df = 2; p = 0,885$	

AMSTAR-2 procjena sustavnog pregleda

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente? - DA
2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola?- DA
3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled? - DA
4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature? – DJELOMIČNO DA
5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu? - DA
6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu? - DA
7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja? - NE
8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije? - NE
9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB- engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled? -NE
10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled?- NE
11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza? - DA
12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza? - NE
13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda? - NE
14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda? - DA

15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda? - DA

16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda? – DA

2. *The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials* (78)

Ovaj sustavni pregled je uključio 8 randomiziranih, kontroliranih ispitivanja koja su odgovarala sljedećim kriterijima uključenja: RCT-ovi na engleskom jeziku, usmjereni na pacijente koji pate od kroničnih rana u trajanju od, minimalno, četiri tjedna, koji su u pokusnoj grupi primjenjivali oblog od PRP gela, a u kontrolnoj grupi oblog s fiziološkom otopinom (u obje grupe je obavljeno čišćenje rane i debridman); te studije koje su opisale postupak pripreme PRP. Studije su bile isključene ako su primjenjivale PRP injekcije ili nisu imale detaljno opisane mjere ishoda. Provedena je i meta analiza rezultata mjera ishoda, koje su bile: stopa potpunog zacjeljenja, stopa infekcije rane i stopa nuspojava. Zaključak sustavnog pregleda je da PRP oblozi ubrzavaju proces zacjeljivanja kroničnih rana, te ne povećavaju rizik od infekcije i nuspojava.

Tablica 31. Rezultati meta analize(78)

Mjera ishoda	Broj studija	Rezultat analize (omjer izgleda (95% CI))	P
Stopa potpunog zacjeljenja nakon 8 tjedana	2	3,85 [1,22; 12,12]	0,02
Stopa potpunog zacjeljenja nakon 12 tjedana	3	6,56 [1,09; 39,47]	0,04
Stopa infekcije	4	0,53 [0,20; 1,44]	0,21
Stopa nuspojava	6	0,61 [0,25; 1,45]	0,26

AMSTAR-2 procjena sustavnog pregleda

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente? – DA

2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola?- NE
3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled? - DA
4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature? – DJELOMIČNO DA
5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu? - NE
6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu? - DA
7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja? - NE
8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije? -DJELOMIČNO DA
9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB- engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled? -DA
10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled?- NE
11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza? - DA
12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza?- NE
13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda? - DA
14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda? - DA
15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda? - NE

16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda? – DA

3. *Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (79)*

Cilj ovog sustavnog pregleda je bio procijeniti sigurnost i terapijsku učinkovitost autologne plazme bogate trombocitima u liječenju dijabetičkog ulkusa stopala. Pregled je uključivao RCT-ove koji su uspoređivali autologni PRP sa standardnom terapijom dijabetičkog ulkusa na pacijentima od 18 do 65 godina oboljelim od dijabetičkog ulkusa stopala. Uključene su 22 studije i provedena je meta analiza za sljedeće mjere ishoda: stopa zacjeljenja, vrijeme potrebno do potpunog zatvaranja rane, smanjenje površine rane, stopa amputacije i stopa neželjenih događaja. Rezultati pokazuju da upotreba autolognog PRP značajno ubrzava proces zacjeljivanja dijabetičkih ulkusa u usporedbi s konvencionalnom terapijom. Osim toga, rezultira i statistički značajnim smanjenjem vremena potrebnog za zacjeljenje ulkusa, te značajnim smanjenjem stope amputacija među pacijentima s dijabetičkim ulkusom stopala.

Tablica 32. Rezultati meta analize(79)

Mjera ishoda	Broj studija	Statistička metoda	Veličina učinka	P
Stopa zacjeljivanja	22	Omjer rizika (95% CI)	1,42 [1,30; 1,56]	<0,001
Vrijeme zacjeljivanja	3	Razlika u srednjim vrijednostima (95% CI)	-3,13 [-5,86; -0,39]	<0,001
Smanjenje površine rane	3	Razlika u srednjim vrijednostima (95% CI)	1,02 [0,51; 1,53]	<0,001
Stopa amputacije	3	Omjer rizika (95% CI)	0,35 [0,15; 0,83]	<0,001
Stopa neželjenih događaja	4	Omjer rizika (95% CI)	0,96 [0,57; 1,61]	>0,05

AMSTAR-2 procjena sustavnog pregleda

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente? - DA

2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola? - NE
3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled? - DA
4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature? – DJELOMIČNO DA
5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu? - NE
6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu? - DA
7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja? - NE
8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije? -DJELOMIČNO DA
9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB- engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled? -DA
10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled? - NE
11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza? - DA
12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza? - DA
13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda? - DA
14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda? - DA
15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda? -DA

16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda? – DA

4. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials (80)

U ovu meta analizu su uključeni RCT-ovi koji su ispitivali učinak PRP-a ili PRP gela za liječenje venskih i dijabetičkih ulkusa ili dekubitusa. PRP je uspoređivan sa standardnim liječenjem, uključujući debridman, ispiranje fiziološkom otopinom, sterilne obloge ili kompresivne čarape. U meta analizu su uključena sveukupno 19 ispitivanja. Od njih 19, osam je istraživalo učinak na dijabetičkim ulkusima, šest na venskim ulkusima i jedna na dekubitusu. Nadalje, četiri ispitivanja je uključivalo dvije vrste ulkusa (tri studije venske i dijabetičke i jedna venske i dekubitus). Meta analizom su ujedinjeni podaci o stopi zacjeljivanja, konačnoj površini rane, vremenu zacjeljivanja, brzini zatvaranja ulkusa, postotku smanjenja površine i nuspojavama. Rezultati meta analize pokazuju da učinkovitost i sigurnost PRP-a u liječenju kožnih ulkusa može ovisiti o uzroku samih ulkusa. Za dijabetičke ulkuse, PRP nije dao zadovoljavajuće rezultate, a učinci na dekubituse su nejasni. Međutim, za venske ulkuse, PRP može biti učinkovit i koristan.

Tablica 33. Rezultati meta analize (80)

Ishod		Broj studija	Statistička metoda	Veličina učinka	P
Stopa zacjeljivanja	Venski ulkus	6	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	3,07 [1,05; 9,04]	0,04
	Dijabetički ulkus	8		1,28 [0,95; 1,72]	0,10
	Dekubitus	2		7,37 [0,99; 54,94]	0,05
	Ukupno	16		1,49 [1,10; 2,02]	0,01
Stopa zacjeljivanja studija visoke kvalitete	Venski ulkus	3	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	4,25 [1,16; 15,53]	0,03
	Dijabetički ulkus	4		1,31 [0,83; 2,06]	0,24
	Dekubitus	2		7,37 [0,99; 54,94]	0,05
	Ukupno	9		1,83 [1,02; 3,27]	0,04
% smanjenja površine rane	Venski ulkus	5	Razlika u srednjim vrijednostima (IV, slučajan, 95% CI)	32,67 [8,02; 57,31]	0,009
	Dijabetički ulkus	3		21,30 [-32,56; 75,16]	0,44
	Dekubitus	2		38,77 [31,63; 45,91]	0,0001
	Ukupno	10		31,61 [15,21; 48,01]	0,0002
Konačna površina	Venski ulkus	2	Razlika u srednjim	-7,57 [-13,80; 1,33]	0,02

	Dijabetički ulkus	2	vrijednostima (IV, slučajan, 95% CI)	0,90 [-3,31; 5,11]	0,67
	Ukupno	4		-1,27 [-5,62; 3,07]	0,57
Brzina zatvaranja rane	Venski ulkus	2	Standardizirana razlika u srednjim vrijednostima (IV, slučajan, 95% CI)	0,27 [-0,26; 0,79]	0,32
	Dijabetički ulkus	3		1,07 [-0,40; 2,54],	0,15
	Ukupno	5		0,74 [-0,12; 1,60]	0,09
Vrijeme cijeljenja	Ukupno	4	Razlika u srednjim vrijednostima (IV, slučajan, 95% CI)	-26,61 [-58,86; 5,65]	0,11
Neželjeni događaji	Kratkoročno	3	Omjer rizika (M-H, slučajan, 95% CI)	0,38 [0,21; 0,68]	0,001
	Dugoročno	2		3,24 [1,22; 8,61]	0,02
	Ukupno	5		0,80 [0,26; 2,48]	0,70

AMSTAR-2 procjena sustavnog pregleda

1. Jesu li kriteriji uključenja i istraživačka pitanja za pregled obuhvaćali PICO komponente? - DA
2. Je li izvješće o pregledu sadržavalo izričitu izjavu da su metode pregleda utvrđene prije provođenja pregleda i je li izvješće opravdalo značajna odstupanja iz protokola? - NE
3. Jesu li autori pregleda objasnili svoj odabir dizajna studija za uključivanje u pregled? - DA
4. Jesu li autori pregleda koristili sveobuhvatnu strategiju pretraživanja literature? – DJELOMIČNO DA
5. Jesu li autori pregleda izvršili odabir studije u duplikatu? - NE
6. Jesu li autori pregleda izvršili izdvajanje podataka u duplikatu? - DA
7. Jesu li autori pregleda dali popis isključenih studija i opravdali isključenja? - NE
8. Jesu li autori pregleda dovoljno detaljno opisali uključene studije? -DJELOMIČNO DA
9. Jesu li autori pregleda koristili zadovoljavajuću tehniku za procjenu rizika od pristranosti (RoB- engl. risk of bias) u pojedinačnim studijama koje su bile uključene u pregled? -DA

10. Jesu li autori pregleda izvijestili o izvorima financiranja uključenih u pregled? - NE
11. Jesu li autori pregleda koristili odgovarajuće metode za statističku kombinaciju rezultata u slučaju da je provedena meta-analiza? - DA
12. Ako je provedena meta-analiza, jesu li autori pregleda procijenili potencijalni utjecaj RoB-a pojedinačnih studija na rezultate meta-analize ili druge sinteze dokaza? - NE
13. Jesu li autori pregleda uzeli u obzir RoB pojedinačnih studija prilikom tumačenja/rasprave rezultata pregleda? - NE
14. Jesu li autori pregleda pružili zadovoljavajuće objašnjenje i raspravu o bilo kojoj heterogenosti opaženoj u rezultatima pregleda? - DA
15. U slučaju da je provedena kvantitativna analiza, jesu li autori pregleda proveli odgovarajuće istraživanje pristranosti objavljivanja (pristranost male studije) i jesu li raspravljali o njezinom mogućem utjecaju na rezultat pregleda? - DA
16. Jesu li autori pregleda prijavili bilo koje potencijalne sukobe interesa, uključujući bilo koja financiranja koja su primali tijekom provođenja pregleda? – NE

5. RASPRAVA

Kronične rane su izazov u medicinskoj praksi, jer često zahtijevaju dugotrajno liječenje i predstavljaju teret za pacijente i zdravstveni sustav. Klasični terapijski pristupi u liječenju ovih rana često nisu dovoljno učinkoviti, što dovodi do potrebe za istraživanjem i razvojem novih terapijskih pristupa. Terapija autolognom plazmom bogatom trombocitima pokazuje potencijal u liječenju rana zbog visoke koncentracije trombocita, koji, otpuštajući faktore rasta, imaju ulogu u normalnom cijeljenju i regeneraciji ozlijeđenog tkiva.

Zbog navedenog, cilj Cochrane sustavnog pregleda (4) je procijeniti učinkovitost i sigurnost autologne PRP u liječenju kroničnih rana. Sustavni pregled obuhvaća deset RCT-ova koji su se fokusirali na liječenje dijabetičkih, venskih ili mješovitih ulkusa. Analiza utjecaja PRP na potpuno zacjeljenje rana, provedena je na temelju osam RCT-ova. Rezultati analize nisu pružili jasan uvid o utjecaju PRP-a na proces potpunog zacjeljenja rane. Također, zaključak o sigurnosti PRP-a ostaje nejasan jer analiza nije uspjela dokazati značajne razlike između eksperimentalne i kontrolne skupine. Potencijalno povoljan učinak PRP-a uočen je u liječenju dijabetičkog ulkusa. Međutim, zbog ograničene kvalitete i malog broja ispitivanja na kojima se temeljila analiza, valjanost zaključka može biti upitna. Uz to, u ispitivanjima nisu korištene iste metode pripreme PRP-a i oslobađanja faktora rasta pa to može dodatno utjecati na upitnost rezultata. Većina istraživanja uključenih u analizu imala je visok ili nejasan rizik od pristranosti i radila je s premalim brojem ispitanika, što je rezultiralo nedostatkom statističke snage za potvrdu učinka terapije (4).

Nakon Cochrane sustavnog pregleda, uključeno je još 7 novijih randomiziranih kliničkih ispitivanja i 4 sustavna pregleda. Jedno istraživanje (62) je ispitalo učinak na dekubitusu, tri na venskom ulkusu (63–65) i posljednja tri na dijabetičkom ulkusu (61,66,67). Nadalje, u ispitivanjima Alhawari 2023. (61) i Helmy 2021. (63) u eksperimentalnoj skupini se koristio PRP u obliku injekcije. Ucar 2020. (62), Moneib 2018. (65) i Xie 2020. (66) su ispitivanja u kojima je PRP korišten u obliku gela, a u ispitivanjima Qin 2019. (67) i Elbarbary 2020. (64) uspoređivane su 3 skupine: PRP primijenjen u obliku injekcije, PRP primijenjen u obliku gela i kontrola. Kontrolna skupina je u svim ispitivanjima liječena standardnom njegom, osim jednog (61), u kojem je uz standardnu njegu primijenjen i PPP. Dodatno, treba spomenuti da je učestalost primjene također varirala između ispitivanja, pri čemu su neka primjenjivala PRP 2x tjedno (62,66,67), dok su druga primjenjivala 1x tjedno (63,65) ili svaka 2 tjedna (61,64).

Najčešće mjere ishoda u navedenim ispitivanjima su bile stopa potpunog zacjeljenja rane i postotak smanjenja površine rane. Osim navedenih parametara, prijavljeni su i podaci

sljedećih mjera ishoda: vrijeme do zacjeljivanja rane, ponovna pojava ulkusa u razdoblju od jedne godine, komplikacije rane, troškovi i vrijeme hospitalizacije.

Sve tri studije koje su liječile dijabetički ulkus stopala, došle su do zaključka da PRP ima pozitivan učinak na cijeljenje. U studiji Alhawari 2023., devet od deset pacijenata u eksperimentalnoj skupini su ostvarila potpuni oporavak rane, dok to u kontrolnoj skupini niti jedan pacijent nije postigao (61). Studija Qin 2019., pokazala je kako je stopa zacjeljivanja rane bila najveća u skupini koja je primjenjivala PRP u obliku injekcije, nešto niža u skupini s primjenom PRP gela i najmanja u kontrolnoj skupini. (67). Studija Xie 2020. potvrdila je skraćeno vrijeme zacjeljivanja rane u eksperimentalnoj skupini. Isto tako, zaključak studije navodi niže troškove i kraće razdoblje hospitalizacije u eksperimentalnoj skupini u usporedbi s kontrolnom (66).

Nadalje, primjenjujući PRP na venski ulkus, u sljedećim studijama je također uočen pozitivan učinak. U studiji Helmy 2021., dokazana je prednost injekcije PRP u usporedbi sa uobičajenom terapijom u smanjenju veličine ulkusa, ubrzanju procesa zacjeljivanja i smanjenju recidiva unutar 1 godine (63). Nasuprot tome, studija Elbarbary 2020., nije uočila značajne razlike između skupina koje su primijenile PRP i kontrolne skupine u pogledu recidiva. Također, primjena injekcije PRP-a pokazala je bolje rezultate u smanjenju veličine ulkusa i ubrzanju procesa zacjeljivanja u usporedbi s PRP gelom i konvencionalnim tretmanom, u navedenoj studiji (64). Slični rezultati postignuti su i u studiji Moneib 2018., u kojoj je nakon šest tjedana terapije, 35% pacijenata u PRP skupini postiglo potpuno izlječenje ulkusa, dok nijedan pacijent u kontrolnoj skupini nije postigao potpuno izlječenje (65).

Konačno, studija Ucar 2020. je pokazala da je primjena PRP terapije, u usporedbi s uobičajenom terapijom, rezultirala poboljšanjem zacjeljivanja dekubitusa. To se očitovalo smanjenjem veličine ulkusa, manjom količinom eksudata i boljim stanjem tkiva u rani (62).

Iako su većina navedenih studija pokazale statistički značajne razlike između skupina, važno je istaknuti da su ova istraživanja provedena na ograničenom broju pacijenata, što dovodi u pitanje pouzdanost njihovih zaključaka. Također, različite metode pripreme PRP-a i različiti pristupi liječenju mogli su utjecati na rezultate. Na primjer, studija Qin 2019. koristila je arterijsku krv za pripremu PRP-a, dok većina istraživanja koristi vensku krv. Iako trenutno nije jasno utječe li upotreba arterijske ili venske krvi na proces pripreme PRP-a, buduća istraživanja mogla bi pružiti dodatne uvide o potencijalnom utjecaju na dobivene rezultate. Dodatno, bitno je napomenuti da su studije Xie 2020. i Ucar 2020. bile usredotočene na

specifične vrste ulkusa (dijabetički ulkus s komplikacijom sinusnog trakta, odnosno stadij II dekubitusa), što također može imati utjecaj na generalizaciju rezultata.

U sva četiri uključena sustavna pregleda napravljena je meta analiza. Tri (77,78,80) su objedinila RCT-ove koji su se provodili na ulkusima različitih etiologija, a jedan (79) sustavni pregled je uključivao RCT-ove koji su se bavili liječenjem samo dijabetičkih ulkusa stopala. Sveukupno, taj pregled objedinjuje podatke iz 22 studije s ukupno 1559 sudionika. Meta-analiza je pokazala statistički značajno smanjenje vremena potrebnog za zacjeljenje rane, veću stopu zacjeljivanja i nižu stopu amputacija u eksperimentalnoj u odnosu na kontrolnu skupinu (79). U preostala tri sustavna pregleda, uključeno je sveukupno 75 studija. Sustavni pregled Li 2023. (78) je pokazao učinkovitost PRP gela u liječenju kroničnih rana s povećanom stopom zacjeljivanja rane u eksperimentalnoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom.. Meta analiza sustavnog pregleda Meznerics 2022. (77), rezultirala je povećanom stopom zacjeljivanja rane, kako kod pacijenata s dijabetičkim ulkusima, tako i kod pacijenata s venskim ulkusima. Osim toga, primjena PRP-a u obliku injekcija pokazala se superiornijom u odnosu na gel, ali podgrupa te analize je bila manjeg obima, pa se rezultati trebaju tumačiti s oprezom. Suprotno od toga, u sustavnom pregledu Shen 2019. (80), značajno povećanje stope zacjeljenja rane uočeno je samo u liječenju venskih ulkusa, dok kod liječenja dijabetičkih i dekubitusa nisu zabilježene statistički značajne razlike. Nadalje, analiza nuspojava otkrila je veći broj dugoročnih nuspojava u PRP skupini, unatoč odsustvu razlika između skupina analizom sveukupnih rezultata nuspojava.

Kvaliteta svih sustavnih pregleda u ovom radu je ocijenjena korištenjem AMSTAR-2 alata. Najbolje je ocijenjen Cochrane sustavni pregled, koji je dobio pozitivnu ocjenu za sve domene, osim za dvije: nije sadržavao izjavu da su metode temeljene na ranije određenom protokolu i nije proveo analizu pristranosti objavljivanja. Od naknadno pronađenih sustavnih pregleda, sustavni pregled Deng 2023. (79) je najbolje ocijenjen jer je ispunio većinu kriterija, njih 10 od 16, a dvije je djelomično zadovoljio. Niti jedan sustavni pregled nije zadovoljio domene izvještavanja o financiranju uključenih studija i prikaz isključenih studija s razlozima isključenja. Osim navedenih, druge najčešće neispunjene stavke su bile odabir studije u duplikatu i procjena utjecaja pristranosti uključenih studija na rezultate meta analize.

Neka od ograničenja ovog istraživanja uključuju pretraživanje samo dviju baza podataka, što je ograničilo broj uključenih studija samo na one dostupne putem tih dviju baza podataka, to može utjecati na potpunost pregleda literature. Isto tako, primjena filtra "*Full text*" rezultirala je propuštanjem nekih istraživanja koja su dostupna samo u obliku sažetaka.

Naposljetku, nije provedena procjena rizika od pristranosti u uključenim studijama, a takva analiza mogla bi dodatno pružiti uvid u kvalitetu i pouzdanost rezultata.

6. ZAKLJUČAK

U zaključku, rezultati ovog istraživanja ukazuju na potencijalni učinak PRP-a u procesu cijeljenja rana. Međutim, kako bi se ojačala pouzdanost ovih rezultata, potrebno je provesti daljnja istraživanja na većem broju ispitanika. Također, važno je definirati precizan postupak pripreme i primjene PRP-a kako bi se osigurala dosljednost u rezultatima i omogućila efikasnija interpretacija budućih studija. Samo kroz kontinuirano znanstveno istraživanje i razvoj protokola primjene PRP-a možemo potvrditi njegovu vrijednost u medicinskoj praksi i poboljšati procese zacjeljivanja rana.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *JIMR*. 2009;37:1528–42.
2. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10:341–70.
3. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283–9.
4. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, i sur. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5: CD006899
5. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:9–18.
6. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:1e-S-32e-S.
7. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019;99:665–706.
8. Yasukawa K, Okuno T, Yokomizo T. Eicosanoids in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–19.
9. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:12-34.
10. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49:35–43.
11. Kumar P, Kumar S, Udupa EP, Kumar U, Rao P, Honnegowda T. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plast Aesthet Res*. 2015;2:243–9
12. Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surg (Oxford)*. 2011;29:475–9.
13. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997;77:509–28.
14. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301.
15. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2016;17:2085.
16. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101:159–66.
17. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89:219–29.

18. Strandén E, Slagsvold CE. [Arterial ischemic ulcers]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125:895–8.
19. Broderick C, Pagnamenta F, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD001836.
20. Grey JE, Enoch S, Harding KG. ABC of wound healing: Venous and arterial leg ulcers. *BMJ*. 2006;332:347.
21. Shi C, Dumville JC, Cullum N, Connaughton E, Norman G. Compression bandages or stockings versus no compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7: CD013397.
22. Slagsvold CE, Strandén E. [Venous leg ulcers]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125:891–4.
23. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech*. 2014;7:1205.
24. Nicolaidis AN. The Most Severe Stage of Chronic Venous Disease: An Update on the Management of Patients with Venous Leg Ulcers. *Adv Ther*. 2020;37:19–24.
25. Ribeiro CTD, Dias FAL, Fregonezi GAF. Hydrogel dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8:CD010738.
26. James C V., Murray Q, Park SY, Khajouejinejad N, Lee J, Ray K, i sur. Venous leg ulcers: potential algorithms of care. *Wounds*. 2022;34:288–96.
27. Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100:298–305.
28. Probst S, Weller CD, Bobbink P, Saini C, Pugliese M, Skinner MB, i sur. Prevalence and incidence of venous leg ulcers-a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2021;10:148.
29. Eastman DM, Dreyer MA. Neuropathic Ulcer. *Atlas of the Diabetic Foot*. 2022;74–90.
30. Sinacore DR, Hastings MK, Bohnert KL, Strube MJ, Gutekunst DJ, Johnson JE. Immobilization-induced osteolysis and recovery in neuropathic foot impairments. *Bone*. 2017;105:237–44.
31. Ahmed S, Barwick A, Butterworth P, Nancarrow S. Footwear and insole design features that reduce neuropathic plantar forefoot ulcer risk in people with diabetes: a systematic literature review. *J Foot Ankle Res*. 2020;13:30.

32. Tamir E, Finestone AS, Avisar E, Agar G. Mini-Invasive floating metatarsal osteotomy for resistant or recurrent neuropathic plantar metatarsal head ulcers. *J Orthop Surg Res.* 2016;11:78.
33. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Profener F, Von Renteln-Kruse W. Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:371–82.
34. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP), Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA). *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide.* 2019.
35. McInnes E, Jammali-Blasi A, Bell-Syer SEM, Dumville JC, Middleton V, Cullum N. Support surfaces for pressure ulcer prevention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD001735.
36. Moore ZEH, Webster J. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD009362.
37. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee CH, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2022;151.
38. Burgess JL, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:1072.
39. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2023;46:209–11.
40. Sinwar PD. The diabetic foot management - recent advance. *Int J Surg.* 2015;15:27–30.
41. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician.* 1998;57:1325–32, 1337–8.
42. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–36.
43. Everts PAM, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overdevest EP, i sur. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38:174–87.
44. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res.* 2018;122:337–51.
45. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov;118:147e-159e.

46. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7:189.
47. Kapp S, Miller C, Santamaria N. The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat. *J Clin Nurs*. 2018;27:182–92.
48. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, i sur. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019;27:114–25.
49. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, i sur. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:4008.
50. Lu C, Lu T, Ge L, Yang N, Yan P, Yang K. Use of AMSTAR-2 in the methodological assessment of systematic reviews: protocol for a methodological study. *Ann Transl Med*. 2020;8:652–652.
51. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:56–60.
52. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg*. 1991;14:526–32.
53. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:296–301.
54. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, i sur. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg*. 2003;38:1342–8.
55. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autogel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52:68–70.
56. Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, Karanikas M, Georgiadis GS, Tripsiannis G, i sur. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complications*. 2007;21:387–91.

57. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, i sur. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84:415–21.
58. Weed B, Davis MDP, Felty CL, Liedl DA, Pineda AA, Moore SB, i sur. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: A pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wounds.* 2004;16:273–82.
59. Li L, Wang C, Wang Y, He LP, Yang YZ, Chen LH, i sur. [Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;43:762–5.
60. Planinsek Rucigaj T, Lunder T. Stimulation of venous leg ulcers with thrombocytic growth factors: A randomised study. In: *Proceedings of the 17th Conference of the European Wound Management Association.* Glasgow, UK: European Wound Healing Association; 2007. p. Abstract 93.
61. Alhawari H, Jafar H, Al Soudi M, Ameereh LA, Fawaris M, Saleh M, i sur. Perilesional injections of human platelet lysate versus platelet poor plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A double-blinded prospective clinical trial. *Int Wound J.* 2023;20:3116–22.
62. Uçar Ö, Çelik S. Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *Int Wound J.* 2020;17:831–41.
63. Helmy Y, Farouk N, Ali Dahy A, Abu-Elvoud A, Fouad khattab R, Elshahat Mohammed S, i sur. Objective assessment of Platelet-Rich Plasma (PRP) potentiality in the treatment of Chronic leg Ulcer: RCT on 80 patients with Venous ulcer. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3257–63.
64. Elbarbary AH, Hassan HA, Elbendak EA. Autologous platelet-rich plasma injection enhances healing of chronic venous leg ulcer: A prospective randomised study. *Int Wound J.* 2020;17:992–1001.
65. Moneib HA, Youssef SS, Aly DG, Rizk MA, Abdelhakeem YI. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:495–501.
66. Xie J, Fang Y, Zhao Y, Cao D, Lv Y. Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: A Clinical Study. *J Surg Res.* 2020;247:271–9.

67. Qin X, Wang J. [Clinical study of local injection of autologous platelet-rich plasma in treatment of diabetic foot ulcer]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019;33:1547–51.
68. Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci*. 2017;24:16.
69. Mohammadi MH, Molavi B, Mohammadi S, Nikbakht M, Mohammadi AM, Mostafaei S, i sur. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56:160–4.
70. Li W, Wang QY, Bai XG, Xu J. Autologous platelet-rich gel in the treatment of diabetic foot ulcers: A retrospective study. *Medicine (United States)*. 2022;101:E31701.
71. Nolan GS, Smith OJ, Heavey S, Jell G, Mosahebi A. Histological analysis of fat grafting with platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers-A randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2022;19:389–98.
72. Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, i sur. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2020;17:1578–94.
73. Elsaid A, El-Said M, Emile S, Youssef M, Khafagy W, Elshobaky A. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World J Surg*. 2020;44:1294–301.
74. Elgarhy LH, El-Ashmawy AA, Bedeer AE, Al-bahnasy AM. Evaluation of safety and efficacy of autologous topical platelet gel vs platelet rich plasma injection in the treatment of venous leg ulcers: A randomized case control study. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13897.
75. Hossam EM, Alserr AHK, Antonopoulos CN, Zaki A, Eldaly W. Autologous Platelet Rich Plasma Promotes the Healing of Non-Ischemic Diabetic Foot Ulcers. A Randomized Controlled Trial. *Ann Vasc Surg*. 2022;82:165–71.
76. Mohammadi Tofigh A, Tajik M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109775.
77. Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrovszky F, Kovács KD, Kemény LV, Csupor D, i sur. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Med*. 2022;11:7532.

78. Li S, Xing F, Yan T, Zhang S, Chen F. The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med*. 2023;13:430.
79. Deng J, Yang M, Zhang X, Zhang H. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2023;18:370.
80. Shen Z, Zheng S, Chen G, Li D, Jiang Z, Li Y, i sur. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18:495–507.

8. SAŽETAK

Cilj: Pronaći najnovije dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti autologne plazme bogate trombocitima u liječenju kroničnih rana.

Materijali i metode: Osnovu ovog istraživanja čini Cochrane sustavni pregled pod nazivom „*Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds (Review)*“. Provedeno je pretraživanje baza podataka MEDLINE i CENTRAL kako bismo identificirali najnovije randomizirane kontrolirane studije i nedavne sustavne preglede, objavljene nakon zadnje pretrage literature spomenutog Cochrane sustavnog pregleda. Kvaliteta ovog Cochrane sustavnog pregleda, kao i svih ostalih obrađenih sustavnih pregleda, procijenjena je putem AMSTAR-2 obrasca za ocjenu kvalitete.

Rezultati: Uz Cochrane sustavni pregled, identificirano je još 7 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i 4 sustavna pregleda sa provedenom meta analizom. U analizi rezultata tri istraživanja provedena na dijabetičkom ulkusu stopala, pokazano je poboljšanje procesa zacjeljivanja ulkusa u skupini pacijenata koji su primali terapiju autolognog PRP. Tri ispitivanja usmjerena na venske ulkuse, pružila su dokaze o smanjenju veličine ulkusa i ubrzanju vremena potrebnog za njihovo zacjeljivanje u grupi tretiranoj PRP-om. Također, jedno ispitivanje na dekubitusima pokazalo je sličan pozitivan učinak, sa smanjenjem veličine ulkusa u grupi koja je primila tretman PRP-a. Meta analize sva četiri sustavna pregleda sugeriraju pozitivan učinak PRP-a na proces cijeljenja rana. Posebno, jedan od sustavnih pregleda je, osim povećane stope zacjeljenja rane, istaknuo i značajno smanjenje stope amputacija u PRP skupini, u kontekstu liječenja dijabetičkih ulkusa stopala. Drugi sustavni pregled pak naglašava da je pozitivan učinak PRP-a najizraženiji u kontekstu venskih ulkusa, dok za druge vrste ulkusa rezultati nisu bili jednako uvjerljivi.

Zaključak: PRP pokazuje potencijalno pozitivan učinak u procesu cijeljenja rana, no za ojačanje pouzdanosti ovih nalaza potrebna su daljnja opsežnija istraživanja i precizna standardizacija protokola pripreme i primjene PRP-a.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma in treating chronic wounds: systematic review

Objectives: To find the latest available evidence regarding the efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma (PRP) in treating chronic wounds.

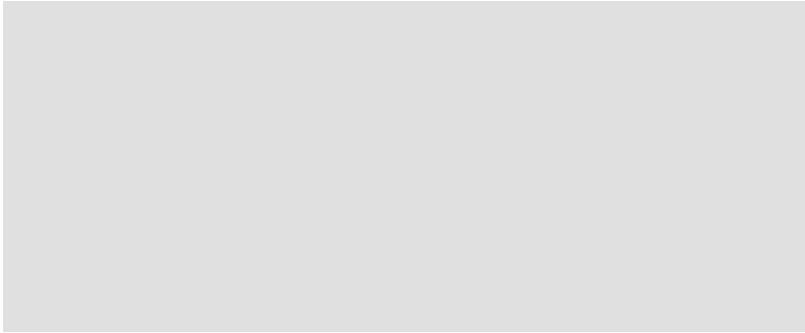
Materials and methods: This study is based on the Cochrane systematic review titled "*Autologous Platelet-Rich Plasma for Treating Chronic Wounds (Review)*". Search of the MEDLINE and CENTRAL databases was conducted to identify the most recent randomized controlled trials and recent systematic reviews published after the last literature search of the mentioned Cochrane systematic review. The quality of this Cochrane systematic review, as well as all other processed systematic reviews, was assessed using the AMSTAR-2 tool for quality assessment.

Results: In addition to the Cochrane systematic review, we identified seven randomized controlled trials and four systematic reviews with meta-analyses. The analysis of the results from three studies conducted on diabetic foot ulcers demonstrated an improvement in the wound healing process in the group of patients receiving autologous PRP therapy. Three studies focused on venous ulcers provided evidence of reduced ulcer size and accelerated healing time in the group treated with PRP. Moreover, one study on pressure ulcers showed a similar positive effect, with a reduction in ulcer size in the PRP-treated group. Meta-analyses from all four systematic reviews suggest a positive effect of PRP on the wound healing process. Specifically, one of the systematic reviews not only highlighted an increased rate of wound healing but also a significant reduction in amputation rates in the PRP group, particularly in the context of diabetic foot ulcer treatment. Another systematic review emphasized that the positive effect of PRP was most notably noticed in relation to venous ulcers, while the results for other types of ulcers were not equally convincing.

Conclusion: PRP demonstrates potential positive effects on the wound healing process. However, further extensive research and precise standardization of PRP preparation and application protocols are needed to strengthen the reliability of these findings.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI



OBRAZOVANJE

- 2018. – 2023. – Medicinski fakultet i Kemijsko tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu – Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija
- 2012. – 2016. – Medicinska škola Osijek- farmaceutski tehničar
- 2004. – 2012. – Osnovna škola Đakovački Selci, Selci Đakovački

RADNO ISKUSTVO

- 21.2.2023. – 26.8.2023. – Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije (Ljekarna Blatine, Galenski i Analitički laboratorij Ljekarne SDŽ)
- rujna 2017. – srpanj 2018. – Stručno osposobljavanje za farmaceutskog tehničara u Ljekarni Gabrijela Džakula

VJEŠTINE

Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000

Vozački ispit: B kategorija

Strani jezici: engleski jezik (aktivno)