



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*INFLUENȚA TERAPIILOR BIOLOGICE IN
LEZIUNILE CONDRALE*
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. POPESCU GHEORGHE ION**

**Student-doctorand:
VIȘOIANU ANDREI**

2025

CUPRINS

Listă abrevieri.....	pagina 4
Listă lucrări științifice publicate.....	pagina 6
Introducere.....	pagina 7
I. Partea generală	
1. Date demografice. Anatomia cartilajului articular. Definiții si clasificări.	
Cauze. Modalități de diagnostic.....	pagina 10
1.1. Date demografice	pagina 10
1.2. Definiții si clasificări	pagina 11
1.3. Cauze ale apariției leziunilor de cartilaj.....	pagina 13
1.4. Modalități de diagnostic.....	pagina 14
1.4.1. Diagnosticul clinic.....	pagina 14
1.4.2. Diagnosticul paraclinic.....	pagina 15
2. Abordări terapeutice in leziunile de cartilaj.....	pagina 17
2.1. Abordări terapeutice non-chirurgicale.....	pagina 17
2.1.1 Tratamentul medicamentos.....	pagina 17
2.1.2 Acidul hialuronic.....	pagina 18
2.1.3 Factorii de creștere.....	pagina 20
2.1.4 Plasma îmbogățită în trombocite (PRP).....	pagina 21
2.1.5 Celulele stem	pagina 22
2.1.6 Concentratul de aspirat din maduva osoasa (BMAC).....	pagina 23
2.2. Abordări terapeutice chirurgicale.....	pagina 24
2.2.1 Stimularea măduvei osoase.....	pagina 24
2.2.2 Mozaicoplastia.....	pagina 27
2.2.3 Implantarea de condrocite.....	pagina 28
2.2.4 Osteotomiile de corecție.....	pagina 29
II. Contribuții personale	
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 30
4. Îmbunătățirea tratamentului prin microfracturi pentru leziunile condrale prin administrarea de plasmă bogată în trombocite.....	pagina 32
4.1 Introducere.....	pagina 32

4.2. Material si metodă.....	pagina 32
4.3. Rezultate.....	pagina 39
4.4. Discuții.....	pagina 68
5. Compararea eficienței acidului hialuronic cu a plasmei bogate în trombocite în osteoartrita incipientă	pagina 71
5.1 Introducere	pagina 71
5.2 Pacienți si metodă	pagina 72
5.3. Rezultate.....	pagina 75
5.4. Discuții.....	pagina 97
6. Aplicații ale terapiei biologice in alte patologii musculoscheletale.....	pagina 100
7. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 105
7.1 Concluzii generale.....	pagina 105
7.2. Contributii personale.....	pagina 104
Bibliografie.....	pagina 110
Articole publicate.....	pagina 118

Introducere

Leziunile condrale reprezintă un subiect de actualitate, într-un context în care metodele de diagnosticare devin tot mai avansate și frecvent utilizate, iar expunerea populației la factorii care le pot cauza este în continuă creștere. O meta analiză asupra incidenței leziunilor condrale a arătat că ele sunt prezente în 60-66 % dintre artroscopiile efectuate, peste 900.000 de persoane din SUA fiind identificate cu leziuni de cartilaj [2]. În România, un studiu retrospectiv, efectuat pe 355 de artroscopii consecutive, a identificat leziuni condrale în 69,6% din cazuri [3]. Evoluția acestei afecțiuni, așa cum menționăm mai devreme, duce la apariția artrozei. Numărul mondial de cazuri de artroza a crescut semnificativ, pentru 2019 fiind estimat un număr de 528 de milioane de persoane, o creștere cu 113% față de 1990 [4].

Având în vedere multitudinea de abordări terapeutice precum și variabilitatea în rezultate a studiilor clinice, am urmărit prin aceasta teză identificarea unor metode de tratament cât mai eficiente pentru leziunile condrale de mici dimensiuni și pentru fazele incipiente de artroză, urmărind îmbunătățirea atât a simptomatologiei cât și a funcționalității genunchiului.

1. Date demografice. Anatomia cartilajului articular. Definiții și clasificări. Cauze. Modalități de diagnostic.

Leziunile de cartilaj pot avea multiple cauze, incluzând traumatismele acute, modificările degenerative secundare unui traumatism, acumularea microtraumatismelor cronice repetate, factori metabolici dobândiți sau anomalii de dezvoltare, cum este cazul osteocondritei disecante [2]. Simptomatologia poate debuta brusc, în urma unui eveniment traumatic, sau poate apărea progresiv. Cele mai frecvente leziuni sunt localizate la nivelul condilului femural medial, acesta fiind segmentul care suportă cea mai mare parte a încărcării articulare.

Principalele acuze ale persoanelor afectate sunt durerea și impotența funcțională relativă sau uneori totală.

O prima evaluare radiologică obligatorie constă în efectuarea unor radiografii standard în diferite incidențe: radiografie antero-posterioară și de profil bilaterală efectuată în

încărcare, incidența Rosenberg (o radiografie antero posterioară cu genunchii flectați la 45°) și radiografia "skyline view".

Rezonanța magnetică nucleară (RMN-ul) este cea mai utilizată metodă neinvazivă pentru evaluarea cartilajului. Ea permite o diagnosticare precisă a modificărilor de ordin morfologic ale cartilajului articular fie ele simple fisuri sau până la distrugerea totală a grosimii cartilajului. Deși examinarea RMN a cunoscut îmbunătățiri în ultimul timp, în ceea ce privește evaluarea leziunilor de cartilaj, ea nu a putut înlocui evaluarea artroscopică.

2. Abordari terapeutice in leziunile de cartilaj

Tratamentul medicamentos presupune printre altele și administrarea de antiinflamatoare cu rol analgezic utilizate în mod regulat în practica medicală, cum ar fi cele de tipul: acetaminofen, diclofenac, naproxen, loxoprofen sodium, ibuprofen, etc, care inhibă sinteza de COX-1 și COX-2, scăzând procesul inflamator și ameliorând durerea, dar cu riscul de a irita mucoasa gastrică. Utilizate pe termen lung, acestea pot duce la afecțiuni hepatice, renale sau hematologice.

Administrarea de acid hialuronic urmărește să restabilească vâscozitatea și elasticitatea lichidului articular, precum și reglarea osmolarității cartilajului. În același timp îmbunătățește răspunsul imun și inflamator și susține sinteza de proteoglicani. Prin administrarea de acid hialuronic îmbunătățim absorbția șocurilor, mobilitatea articulației, Și mai ales reducem durerea și procesul inflamator local.

O alta variantă terapeutică este reprezentată de administrarea de plasma îmbogățită în trombocite (PRP). Principiul PRP-ului este de a activa o cascadă de procese biologice regenerative, având ca scop vindecarea țesuturilor. Prin administrarea de PRP se eliberează concentrat de factori de creștere și citokine. PDGF (platelet derived growth factor) eliberat de trombocite, celulele endoteliale, macrofage sau celulele musculaturii netede au rol mitogenic asupra celulelor mezenchimale și asupra osteoblastelor; reglează secreția de collagenaze și sinteza de collagen; au efect chemotactic asupra macrofagelor și neutrofilelor și stimulează mitogeneza în fibroblaști. TGF (transforming growth factors) stimulează proliferarea celulelor mezenchimale; reglează sinteza de collagen și secreția de collagenaze; stimulează angiogeneza și inhibă proliferarea macrofagelor și a limfocitelor. VEGF (vascular endothelial growth factor) contribuie la creșterea angiogenezei și permeabilitatea vaselor; în același timp stimulează mitogeneza pentru celulele endoteliale. IGF-I acționează

ca un chemotactic pentru fibroblaști stimulând sinteza de proteine; în același timp stimulează formarea osoasă prin proliferarea și diferențierea osteoblastelor.

O altă alternativă de tratament este reprezentată de BMAC (concentratul de aspirat din măduva osoasă) care este o sursă de celule stem mezenchimale. Numărul de trombocite este variabil de la un pacient la altul, limfocitele constituie 13 %, eozinofilele 2,2 % și monocitele și bazofilele 1,3 % și respectiv 0,1 % din totalul celular[51]. Celulele stem din țesutul adipos (ADSC), deși presupun procedură simplă și ieftină și tot mai utilizată, au o capacitate de diferențiere condrogenică mai scăzută în comparație cu BMAC-urile [54].

O modalitate de stimularea măduvei osoase este prin efectuarea de microfracturi la nivelul leziunii. Această metodă se poate realiza minim invaziv prin chirurgie artroscopică. Este o tehnică recomandată legilor de dimensiuni mici, chiar principiul pe care se bazează este că prin efectuarea de aceste micro fracturi se eliberează o serie de factori de creștere de la nivelul osului subiacent care va stimula formarea unui țesut nou de tip fibrocartilaginos menit să plombeze leziunea. Țesutul fibrocartilaginos obținut este diferit din punct de vedere mecanic și biologic de cel nativ, de tip hialin, dar este capabil să restabilească funcționarea articulară și ameliorarea durerii [56].

3. Ipoteza de lucru si obiectivele principale

Obiectivul acestei lucrări este de a găsi metode optime de tratament în leziunile condrale și în fazele incipiente ale artrozei. Folosindu-ne de tratamentele biologice actuale administrate intraarticular căutăm să restabilim homeostazia articulară.

Ipoteza principală de la care am pornit este faptul că administrarea intraarticulară de terapii biologice duce la rezultate funcționale mai bune și la reducerea simptomatologiei în cazul pacienților cu leziuni de cartilaj, odată cu favorizarea proceselor antiinflamatorii și regenerative.

4. Îmbunătățirea tratamentului prin microfracturi pentru leziunile condrale prin administrarea de plasmă bogată în trombocite

Am desfășurat un studiu observațional între octombrie 2022 și octombrie 2024, pe un grup de 24 de pacienți diagnosticați cu leziuni condrale la nivelul genunchiului. Aceștia au fost tratați fie doar prin microfracturi artroscopice, fie prin aceeași procedură combinată cu

injectare de plasmă autologă îmbogățită cu trombocite (PRP), cu scopul de a evalua eficiența suplimentării tratamentului cu PRP. Pentru a asigura omogenitatea lotului și a reduce influența altor factori asupra rezultatelor, selecția pacienților s-a făcut pe baza unor criterii stricte. Au fost incluși pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 60 de ani, care prezentau leziuni condrale în compartimentul medial al genunchiului, clasificate ca gradele 3 sau 4 în sistemul Outerbridge, cu dimensiuni de 2–3 cm². Toți pacienții au fost monitorizați clinic și funcțional la momentul inițial, apoi la 3 luni, 6 luni și 12 luni după intervenție, folosind scorurile IKDC (International Knee Documentation Committee) și VAS (Visual Analogue Scale).

Scorurile IKDC obținute de pacienții din ambele grupuri au cunoscut îmbunătățiri în momentul evaluării la 3 luni, 6 luni și 1 an. În toate cele trei momente de evaluare (la 3 luni, 6 luni și 1 an), pacienții din grupul tratat prin microfracturi și administrare de PRP au obținut scoruri IKDC semnificativ mai ridicate comparativ cu cei din grupul tratat doar cu microfracturi, ceea ce indică o îmbunătățire funcțională mai evidentă în urma tratamentului combinat cu microfracturi și PRP. Diferențele observate între cele două grupuri sunt semnificative din punct de vedere statistic pentru fiecare punct temporal analizat ($p < 0,05$).

La toate cele trei momente de evaluare (3 luni, 6 luni și 1 an), grupul tratat doar prin microfracturi a înregistrat scoruri VAS semnificativ mai mari decât grupul caruia i s-a administrat și PRP. Diferențele dintre cele două grupuri sunt statistic semnificative pentru fiecare interval analizat ($p < 0,05$). Aceste rezultate indică faptul că pacienții din grupul tratat doar cu microfracturi au resimțit un nivel mai ridicat de durere reziduală pe parcursul celor trei etape ale studiului, întrucât un scor VAS mai mare reflectă o percepție mai intensă a durerii.

În urma analizei relației vârstă - evoluție scor IKDC, în grupul care a beneficiat de microfracturi și administrare de PRP nu există o relație semnificativă între vârstă și îmbunătățirea scorului IKDC. În grupul care a beneficiat doar de microfracturi există o tendință spre o corelație negativă moderată, ceea ce sugerează că pacienții mai în vârstă ar putea avea o îmbunătățire mai mică, dar rezultatul nu este semnificativ statistic. Eșantionul mic limitează robustețea concluziilor. O analiză pe un eșantion mai mare ar fi utilă pentru a confirma aceste tendințe.

5. Compararea eficienței acidului hialuronic cu a plasmei bogate în trombocite în osteoartrita incipientă

Am realizat un studiu observațional în perioada august 2021 și martie 2024, care a inclus 32 de pacienți diagnosticați cu osteoartrită ușoară simptomatică. Clasificarea pacienților s-a bazat pe radiografii standard ale genunchiului, utilizând sistemul Kellgren și Lawrence.

Evaluările funcționale ale pacienților au fost efectuate inițial, la șase luni și apoi la un an, folosind scorul Lysholm.

Pentru evaluarea simptomatologiei s-a utilizat scala VAS, cu valori între 0 și 10, 0 fiind considerat absența completă a durerii, iar 10 maximul de intensitate al durerii.

Tratamentul a fost alocat aleatoriu, unii primind ca soluție terapeutică acid hialuronic (HA), alții plasma îmbogățită în trombocite (PRP).

Putem afirma că genul nu influențează semnificativ îmbunătățirea scorului Lysholm la 6 luni sau 1 an, indiferent de tratament și deși există mici diferențe de medie (ex. femeile din PRP au un scor puțin mai mare la 1 an), aceste diferențe nu sunt semnificative statistic.

În grupul PRP există o ușoară tendință ca pacienții mai în vârstă să aibă o îmbunătățire mai mare a scorului Lysholm, dar relația nu este semnificativă. În grupul HA, nu există o relație clară între vârstă și îmbunătățirea scorului Lysholm. Semnificația statistică ($p > 0,05$) lipsește în toate cazurile, deci vârsta nu influențează semnificativ îmbunătățirea scorului Lysholm în niciunul dintre grupuri.

La 6 luni nu există diferențe semnificative între tratamentele PRP și HA, ceea ce sugerează că ambele tratamente sunt eficiente în aceleași proporții pe termen scurt. În schimb, la 1 an, tratamentul PRP a dus la o îmbunătățire semnificativ mai mare a scorului Lysholm comparativ cu HA, ceea ce sugerează un efect pe termen lung mai puternic al PRP. Așadar, PRP ar putea fi mai eficient pe termen lung, însă pentru rezultate similare pe termen scurt, ambele tratamente par a fi comparabile.

Analiza descriptivă relevă faptul că, la 6 luni de la tratament, grupul HA a înregistrat o scădere medie a scorului VAS mai mare decât grupul PRP ($-3,20$ vs. $-2,53$), sugerând un efect de diminuare a durerii mai accentuat pe termen scurt al acidului hialuronic. Cu toate acestea, la 1 an post-intervenție, tratamentul cu PRP a condus la o îmbunătățire mai accentuată a scorului VAS ($-4,35$) comparativ cu HA ($-3,40$), ceea ce indică o eficiență crescută a PRP pe termen lung.

6. Aplicații ale terapiei biologice în alte patologii musculoscheletale

Având în vedere eficiența terapiilor biologice în tratamentul patologiilor condrale, precum și capacitățile lor antiinflamatorii și regenerative bine documentate în literatura de specialitate, am extins utilizarea acestor tratamente și la alte structuri ale aparatului musculoscheletal. Administrarea de PRP a demonstrat beneficii notabile în ameliorarea durerii miofasciale, în tendinopatia rotuliană, în afecțiunile tendonului lui Ahile, precum și în epicondilita laterală, rezultate descrise mai pe larg în cadrul capitolului.

7. Concluzii și contribuții personale

Tehnica chirurgicală artroscopică ce presupune efectuarea de microfracturi, poate fi îmbunătățită prin administrarea de plasmă îmbogățită în trombocite. Prin utilizarea scorului IKDC, s-a observat că pacienții cărora le-a fost administrat PRP au obținut scoruri semnificativ mai mari față de cei care au beneficiat doar de microfracturi, atât la 3 luni, cât și la 6 luni și la un an. Acest fapt se traduce într-o funcționalitate mai bună în urma tratamentului adjuvant. În ceea ce privește scala durerii, valorile VAS au fost constant mai ridicate în cazul pacienților tratați doar cu microfracturi față de cei cărora li s-a administrat PRP. Acest lucru se traduce printr-o diminuare mult mai accentuată în cazul pacienților care au beneficiat și de tratament biologic cu PRP.

Tratamentul cu PRP a demonstrat o îmbunătățire mai mare și mai constantă a scorului Lysholm comparativ cu tratamentul cu HA la pacienții aflați în faze incipiente ale artrozei. Această tendință favorabilă a PRP este evidentă la 6 luni și devine și mai pronunțată la 1 an, în timp ce HA produce îmbunătățiri mai modeste și variabile, uneori însoțite de scăderi ale scorului Lysholm.

Deși la 6 luni nu s-au constatat diferențe semnificative între cele două tratamente, ceea ce indică o eficiență comparabilă pe termen scurt, la 1 an PRP a condus la o îmbunătățire semnificativ mai mare a scorului Lysholm comparativ cu HA, ceea ce sugerează un potențial efect terapeutic mai durabil.

Deși diferențele observate, din punct de vedere al scalei VAS, la ambele momente de evaluare (6 luni și 1 an) nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$), tendințele descrise pot indica un răspuns terapeutic diferențiat în timp: HA acționează mai rapid, iar PRP își dezvoltă efectul gradual, dar susținut. Acest aspect este important în alegerea tratamentului

în funcție de profilul pacientului, severitatea leziunii și obiectivele clinice – reducerea durerii pe termen scurt sau îmbunătățirea funcțională pe termen lung.

Prin această teză am reușit să conturez o abordare terapeutică în cadrul leziunilor de cartilaj și pentru fazele incipiente ale artrozei, bazată pe rezultate clinice reale, și să deschid calea către noi cercetări asupra patologiei musculoscheletale.

Am demonstrat beneficiile pe termen lung pe care le aduce administrarea de tratament biologic activ de tipul PRP ca adjuvant în tratamentul chirurgical artroscopic prin microfracturi.

Am evaluat comparativ administrarea de plasma îmbogățită în trombocite versus administrarea de acid hialuronic în tratamentul artrozei incipiente și am demonstrat avantajele terapiei biologice pe termen lung.

Am extins aplicabilitatea terapiei PRP în alte patologii din sfera musculoscheletală și am prezentat rezultatele preliminare obținute.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

- [1] A. J. Sophia Fox, A. Bedi, and S. A. Rodeo, “The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function,” *Sports Health*, vol. 1, no. 6, 2009, doi: 10.1177/1941738109350438.
- [2] G. Merkely, J. Ackermann, and C. Lattermann, “Articular Cartilage Defects: Incidence, Diagnosis, and Natural History,” *Oper Tech Sports Med*, vol. 26, no. 3, 2018, doi: 10.1053/j.otsm.2018.06.008.
- [3] F. S. A. A. I. R. F. T. B. Pál, “Prevalence of Chondral Lesions in Knee Arthroscopy,” *Journal of Interdisciplinary Medicine*, vol. 3, no. 1, pp. 21–24, Mar. 2018.
- [4] Global Burden of Disease Collaborative Network, “Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disease and Injury Burden 1990-2019,” Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
- [5] H. Long *et al.*, “Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019,” *Arthritis and Rheumatology*, vol. 74, no. 7, 2022, doi: 10.1002/art.42089.

- [6] M. Brittberg, “Treatment of knee cartilage lesions in 2024: From hyaluronic acid to regenerative medicine,” *J Exp Orthop*, vol. 11, no. 2, Apr. 2024, doi: 10.1002/jeo2.12016.
- [7] M. Akmal *et al.*, “The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes,” *J Bone Joint Surg Br*, vol. 87-B, no. 8, pp. 1143–1149, Aug. 2005, doi: 10.1302/0301-620X.87B8.15083.
- [8] W. Widuchowski, J. Widuchowski, and T. Trzaska, “Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies,” *Knee*, vol. 14, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.knee.2007.02.001.
- [9] T. R. McAdams, K. Mithoefer, J. M. Scopp, and B. R. Mandelbaum, “Articular Cartilage Injury in Athletes,” *Cartilage*, vol. 1, no. 3, pp. 165–79, Jul. 2010, doi: 10.1177/1947603509360210.
- [10] A. Naik, S. Shanmugasundaram, K. Mahadev, A. A. Shetty, and S. J. Kim, “Volume index as a new measure of cartilage loss: a retrospective MRI-based study of chondral injury patterns in adult patients with knee pain,” *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, vol. 33, no. 1, pp. 75–80, Nov. 2021, doi: 10.1007/s00590-021-03158-y.
- [11] J. H. Røtterud, E. A. Sivertsen, M. Forssblad, L. Engebretsen, and A. Årøen, “Effect of Meniscal and Focal Cartilage Lesions on Patient-Reported Outcome After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction,” *Am J Sports Med*, vol. 41, no. 3, pp. 535–543, Mar. 2013, doi: 10.1177/0363546512473571.
- [12] D. C. FLANIGAN, J. D. HARRIS, T. Q. TRINH, R. A. SISTON, and R. H. BROPHY, “Prevalence of Chondral Defects in Athletes’ Knees,” *Med Sci Sports Exerc*, vol. 42, no. 10, pp. 1795–1801, Oct. 2010, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d9eea0.
- [13] J. D. Steinmetz *et al.*, “Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021,” *Lancet Rheumatol*, vol. 5, no. 9, pp. e508–e522, Sep. 2023, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- [14] M. M. Schreiner *et al.*, “The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas,” *Cartilage*, vol. 13, no. 1_suppl, pp. 571S-587S, Dec. 2021, doi: 10.1177/1947603519865308.
- [15] A. Trengove, C. Di Bella, and A. J. O’Connor, “The Challenge of Cartilage Integration: Understanding a Major Barrier to Chondral Repair,” *Tissue Eng Part B Rev*, vol. 28, no. 1, pp. 114–128, Feb. 2022, doi: 10.1089/ten.teb.2020.0244.

- [16] X. Peng, X. Chen, Y. Zhang, Z. Tian, M. Wang, and Z. Chen, "Advances in the pathology and treatment of osteoarthritis," *J Adv Res*, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.jare.2025.01.053.
- [17] G. Filardo, F. Perdisa, A. Roffi, M. Marcacci, and E. Kon, "Stem cells in articular cartilage regeneration.," *J Orthop Surg Res*, vol. 11, p. 42, Apr. 2016, doi: 10.1186/s13018-016-0378-x.
- [18] C. Cavallo *et al.*, "Bone marrow aspirate concentrate quality is affected by age and harvest site," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 31, no. 6, pp. 2140–2151, Jun. 2023, doi: 10.1007/s00167-022-07153-6.
- [19] M. Huang, Y. Li, C. Liao, Q. Lai, J. Peng, and N. Guo, "Microfracture surgery combined with platelet-rich plasma injection in treating osteochondral lesions of talus: A system review and update meta analysis," *Foot and Ankle Surgery*, vol. 30, no. 1, pp. 21–26, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.fas.2023.09.004.
- [20] R. Martin and R. P. Jakob, "Review of K.H. Pridie (1959) on 'A method of resurfacing osteoarthritic knee joints,'" *Journal of ISAKOS*, vol. 7, no. 1, pp. 39–46, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.jisako.2021.11.001.46, no. 12, pp. 3032–3039, Oct. 2018, doi: 10.1177/0363546518787287.
- [21] X. ZHANG, "MECHANISM AND THERAPEUTIC ROLE OF JIANPI JIEDU DECOCTION IN PROMOTING HEALING OF RECURRENT ORAL ULCER LESIONS IN RATS VIA NF-KB PATHWAY-MEDIATED OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATORY REBALANCE," *Farmacia*, vol. 72, no. 4, pp. 924–933, Jul. 2024, doi: 10.31925/farmacia.2024.4.21.
- [22] A. C. Thu, "The use of platelet-rich plasma in management of musculoskeletal pain: a narrative review," *Journal of Yeungnam Medical Science*, vol. 39, no. 3, pp. 206–215, Jul. 2022, doi: 10.12701/jyms.2022.00290.
- [23] R. S. Dhillon, E. M. Schwarz, and M. D. Maloney, "Platelet-rich plasma therapy - future or trend?," 2012. doi: 10.1186/ar3914.
- [24] A. P. Wroblewski, H. A. Mejia, and V. J. Wright, "Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair," *Oper Tech Orthop*, vol. 20, no. 2, 2010, doi: 10.1053/j.oto.2009.10.006.
- [25] C. IFTODE, "NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) AS REPURPOSED ANTICANCER DRUGS IN SKIN CANCER," *Farmacia*, vol. 72, no. 1, pp. 28–43, Feb. 2024, doi: 10.31925/farmacia.2024.1.3.

- [26] M. Rikkers *et al.*, “Platelet-Rich Plasma Does Not Inhibit Inflammation or Promote Regeneration in Human Osteoarthritic Chondrocytes In Vitro Despite Increased Proliferation,” *Cartilage*, vol. 13, no. 2_suppl, 2021, doi: 10.1177/1947603520961162.
- [27] D. Szwedowski *et al.*, “The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis,” 2021. doi: 10.3390/ijms221154
- [28] A. Singh, S. Chakravarty, D. Sehgal, B. Rust, and K. A. Sharieff, “Optimal Dosage of Platelet-Rich Plasma Injections in Patients With Osteoarthritis of the Knee: A Scoping Review,” *Cureus*, Dec. 2024, doi: 10.7759/cureus.75497.
- [29] Y. Gu, G. Wang, and P. Chen, “Platelet rich plasma combined with arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture alone for the treatment of knee cartilage injury.,” *Am J Transl Res*, vol. 15, no. 5, pp. 3705–3713, 2023.
- [30] K. L. Bennell *et al.*, “Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis,” *JAMA*, vol. 326, no. 20, p. 2021, Nov. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.19415.
- [31] R. Cugat *et al.*, “Biologic Enhancement of Cartilage Repair: The Role of Platelet-Rich Plasma and Other Commercially Available Growth Factors,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 31, no. 4, pp. 777–783, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.031.
- [32] A. Murali, I. Khan, and S. Tiwari, “Navigating the treatment landscape: Choosing between platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) for knee osteoarthritis management – A narrative review,” *Journal of Orthopaedic Reports*, vol. 3, no. 1, p. 100248, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.jorep.2023.100248.
- [33] E. Maheu, B. Avouac, R. L. Dreiser, and T. Bardin, “A single intra-articular injection of 2.0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0.8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial,” *PLoS One*, vol. 14, no. 12, p. e0226007, Dec. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0226007.
- [34] L. W. Moreland, “Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 5, no. 2, pp. 54–67, 2003, doi: 10.1186/ar623.

- [35] V. Santilli, "Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations," *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2016, doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.2.131.
- [36] A. Borrás-Verdera, V. Calcedo-Bernal, J. Ojeda-Levenfeld, and C. Clavel-Sainz, "Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol injection in knee osteoarthritis over a 6-month period," *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, vol. 56, no. 4, pp. 274–280, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.recote.2012.06.004.
- [37] D. Webner, Y. Huang, and C. D. Hummer, "Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others?," *Cartilage*, vol. 13, no. 1_suppl, pp. 1619S-1636S, Dec. 2021, doi: 10.1177/19476035211017320.
- [38] D. Sakalys, J. P. Rokicki, G. Januzis, and R. Kubilius, "Plasma rich in growth factors injection effectiveness for myofascial pain treatment in masticatory muscles. Randomised controlled trial," *J Oral Rehabil*, vol. 47, no. 7, pp. 796–801, Jul. 2020, doi: 10.1111/joor.12973.
- [39] L. Andriolo, S. A. Altamura, D. Reale, C. Candrian, S. Zaffagnini, and G. Filardo, "Nonsurgical Treatments of Patellar Tendinopathy: Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma Are a Suitable Option: A Systematic Review and Meta-analysis," *Am J Sports Med*, vol. 47, no. 4, pp. 1001–1018, Mar. 2019, doi: 10.1177/0363546518759674.
- [40] J. Smith and J. L. Sellon, "Comparing PRP Injections With ESWT for Athletes With Chronic Patellar Tendinopathy," *Clinical Journal of Sport Medicine*, vol. 24, no. 1, pp. 88–89, Jan. 2014, doi: 10.1097/JSM.0000000000000063.
- [41] A. D. Liddle and E. C. Rodríguez-Merchán, "Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patellar Tendinopathy," *Am J Sports Med*, vol. 43, no. 10, pp. 2583–2590, Oct. 2015, doi: 10.1177/0363546514560726.
- [42] M. Takamura, T. Yasuda, A. Nakano, H. Shima, and M. Neo, "The effect of platelet-rich plasma on Achilles tendon healing in a rabbit model," *Acta Orthop Traumatol Turc*, vol. 51, no. 1, pp. 65–72, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.aott.2016.12.001.
- [43] C. Wang, H. Fan, Y. Li, Z. Yun, Z. Zhang, and Q. Zhu, "Effectiveness of platelet-rich plasma injections for the treatment of acute Achilles tendon rupture," *Medicine*, vol. 100, no. 41, p. e27526, Oct. 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000027526.
- [44] **A. Visoianu**, G. Soare, C. C. Baciuc, and R. Ene, "Recurrent Achilles Tendon Rupture Following Open Surgical Repair, Treated Nonoperatively, and Enhanced With

Biological Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy: A Case Report,” *Cureus*, Mar. 2025, doi: 10.7759/cureus.81441.

- [45] M. I. Madhi, O. E. Yausep, K. Khamdan, and D. Trigkilidas, “The use of PRP in treatment of Achilles Tendinopathy: A systematic review of literature. Study design: Systematic review of literature.,” *Ann Med Surg (Lond)*, vol. 55, pp. 320–326, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.042.
- [46] A. C. Thu, “The use of platelet-rich plasma in management of musculoskeletal pain: a narrative review,” 2022. doi: 10.12701/jyms.2022.00290.
- [47] **A. Visoianu**, G. Soare, C. C. Baci, R. Ene, and G. I. Popescu, “Enhancing Microfracture Treatment for Chondral Lesions with Platelet-Rich Plasma: an Observational Study,” *Farmacia*, vol. 73, no. 2, pp. 422–429, 2025, doi: 10.31925/farmacia.2025.2.16.
- [48] **A. Visoianu**, G. Soare, R. Ene, G. I. Popescu, C. C. Baci, and C. Rizea, “Cold laser, hyaluronic acid, platelet-rich plasma: save the best for last in treating, early phases of osteoarthritis,” *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, vol. 27, no. 3–4, pp. 176–183, 2025, doi: <https://joam.inoe.ro/articles/cold-laser-hyaluronic-acid-platelet-rich-plasma-save-the-best-for-last-in-treating-early-phases-of-osteoarthritis/>.

LISTA PUBLICAȚIILOR DIN TEMA TEZEI DE DOCTORAT

1. **Visoianu A**, Soare G, Baciuc CC, Ene R, Popescu GI, *Enhancing Microfracture Treatment for Chondral Lesions with Platelet-Rich Plasma: an Observational Study*, Farmacia, 2025, vol. 73, no. 2, FI-1, 4/2024, Q4, pag. 422–429, capitolul 4
<https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.2.16>
https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-16-Visoianu_Popescu_422-429.pdf
2. **Visoianu A**, Soare G, Ene R, Popescu GI, Baciuc CC, and Rizea C, *Cold laser, hyaluronic acid, platelet-rich plasma: save the best for last in treating, early phases of osteoarthritis*, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2025, no. 3–4, vol. 27, pag. 176–183, FI-0.6/2023, Q4, capitolul 5
<https://joam.inoe.ro/articles/cold-laser-hyaluronic-acid-platelet-rich-plasma-save-the-best-for-last-in-treating-early-phases-of-osteoarthritis/>
3. **Visoianu A**, Soare G, Baciuc CC, and Ene R, *Recurrent Achilles Tendon Rupture Following Open Surgical Repair, Treated Nonoperatively, and Enhanced With Biological Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy: A Case Report*, Cureus, 2025, capitolul 6,
[doi: 10.7759/cureus.81441](https://doi.org/10.7759/cureus.81441)
Cureus este indexat în PubMed Central (PMC), PubMed, Google Scholar