



İki aşamalı otolog kondrosit implantasyonu

Two-stage autologous chondrocyte implantation

Barış Kocaoğlu, Berhan Bayram, Alper Gamlı

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Eklem kıkırdağı sinovyal sıvıdan beslendiğinden iyileşme yeteneği sınırlıdır. Kıkırdak hasarlarında uygulanan debridman, mikrokırık ve drilleme benzeri palyatif prosedürler hyalin yerine fibröz kıkırdak oluşumunu tetikler. Otolog kondrosit implantasyonu ve matris rehberli otolog kondrosit implantasyonu kıkırdak defektlerinin tedavisinde son yıllarda giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu tekniklerdeki temel amaç, hyalin kıkırdağa yakın bir iyileşme dokusu elde etmektir. Bu makalede iki aşamalı otolog kondrosit implantasyonu endikasyonları, kontrendikasyonları, uygulama teknikleri, komplikasyonları, ameliyat sonrası rehabilitasyon yaklaşımları, avantajları ve dezavantajlarıyla ilgili bilgiler derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: rejeneratif tıp; otolog kondrosit implantasyonu; kıkırdak yaralanması

Human articular cartilage is fed via the synovial fluid and the bone; therefore, its healing ability is limited. Palliative procedures such as debridement, microfracture, and drilling in cartilage lesions result in the formation of fibrous cartilage instead of hyaline cartilage. Autologous chondrocyte implantation and matrix-induced autologous chondrocyte implantation have been commonly applied as the treatment of cartilage lesions in recent years. The main objective of these techniques is to obtain a healing tissue closest to the hyaline cartilage in the means of regenerating tissue. In this paper, information about the indications, contraindications, application techniques, complications, postoperative rehabilitation, advantages and disadvantages of two-stage autologous chondrocyte implantation were reviewed.

Key words: regenerative medicine; autologous chondrocyte implantation; chondral injury

Eklem kıkırdağı ileri derecede özelleşmiş bir dokudur ve sınırlı iyileşme özelliği gösterir. Yapısını ağırlıklı olarak tip 2 kollajen ve kondrositler oluşturur. Eklem kıkırdağı sinovyal sıvıdan ve kıkırdak altındaki (subkondral) kemik dokudan beslenir.^[1]

Eklem kıkırdak defektleri ortopedi ve travmatoloji uzmanlarının sık karşılaştığı bir klinik sorundur. Pek çok kıkırdak defekti asemptomatik olup konservatif yöntemlerle tedavi edilebilirken, tam kat ve semptomatik olan kıkırdak defektlerinin tedavisinde konservatif yöntemler genellikle başarısız olur. Bu nedenle tam kat ve semptomatik vakalarda cerrahi tedavi ön plandadır.^[1]

Palyatif tedaviler, defekt alanındaki herhangi bir dokuyu onarmadan veya yerine koymadan mekanik semptomları hafifletmek amacıyla lezyon debridmanını ve serbest cisim çıkarılmasını içerir. Onarıcı prose-

dürlerse (mikrokırık, drilleme vs.) tedavi sonrası eklem kıkırdak defektini çoğunlukla fibrokıkırdak olmak üzere onarıcı dokuyla doldurmak amacıyla yapılan girişimlerdir.^[1]

Fibrokıkırdak, orijinal hyalin eklem kıkırdağına göre kuvvete karşı daha az dirençlidir.^[1,2] Matris bazlı otolog kondrosit implantasyonu (*Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation*, MACI) gibi yenileyici girişimler, hyalin benzeri bir kıkırdak tabakası oluşturma amacıyla yapılmaktadır. Bu işlemlerde kondrositler eklem kıkırdağından alınarak laboratuvar ortamına taşınır ve orada hücre kültürü ortamında çoğaltılır. Olgunlaştırılan doku, ikinci bir ameliyatla hasarlı kıkırdak bölgesine uygulanır. Çalışmalar, implante edilen kıkırdağın önceki tekniklere kıyasla daha iyi mekanik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymakla birlikte, bu özellikler hâlâ hyalin kıkırdak kadar fizyolojik değildir.^[2]

İletişim / Contact: Prof. Dr. Barış Kocaoğlu • **E-posta / E-mail:** bariskocaoglu@gmail.com

ORCID iD: Barış Kocaoğlu, 0000-0002-2537-0660 • Berhan Bayram, 0000-0003-3777-5611 • Alper Gamlı, 0000-0002-7337-8149

Geliş / Received: 31 Mart 2022 • **Revizyon / Revised:** 25 Temmuz 2022 • **Kabul / Accepted:** 5 Ağustos 2022

Çalışmalar, osteokondral allogreft ve MACI dâhil olmak üzere çoklu kırık restorasyonu ve rekonstrüktif tekniklerin sonuçlarının cesaret verici olduğunu göstermektedir.^[2] Bu cerrahi teknikler tek başına veya birlikte uygulanabilmektedir.^[3]

ENDİKASYONLAR

Otolog kondrosit implantasyonu (*Autologous Chondrocyte Implantation*, ACI) veya MACI tedavisi, orta ve büyük boyutlu tam kat kırık hasarlarının tedavisinde endikedir. Girişimin yüksek maliyetli olması ve invaziv olması nedeniyle, özellikle 2 cm'den küçük boyutlu kırık defektlerinde primer tedavide başarısızlık hâlinde revizyon seçeneği olarak kullanılması önerilmektedir.^[4] Ancak, daha büyük boyutlu kırık lezyonlarında mikrokirik ve osteokondral otogreft transferi (*Osteochondral Autograft Transfer*, OAT) gibi cerrahilerin başarı şansının azalması nedeniyle primer tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler.^[3,4]

Matriks yardımcı veya tek başına otolog kondrosit implantasyonu tedavisini takiben ameliyat sonrası rehabilitasyon sürecinin zahmetli olması ve spora dönüş sürelerinin uzun olması sebebiyle cerrahi öncesi hasta ve yakınlarıyla süreç ayrıntılı bir şekilde paylaşılmalıdır.

Aktif enfeksiyon veya enflamatuvar artrit varlığı, yaygın osteoartrit, eklem hareketinde belirgin kısıtlılık, metabolik kemik hastalıkları, Charcot eklemi, hemofilik artropati, otoimmün hastalıklar, hamilelik ve psikotik veya nevralkik hastalıklarda ACI/MACI prosedürleri kontrendikedir. Eklem içi komorbiditeler bir yandan kırık defektlerine yol açarken diğer yandan kırık onarımı sonrası potansiyel başarısızlık sebebidir. Bu nedenle, alt ekstremitte dizilim bozukluğu, bağ instabilitesi ve eklem içi eşlik eden diğer patolojiler ACI/MACI prosedürleri için mutlak kontrendikasyon değilse de ancak dikkatli ameliyat öncesi değerlendirmeyle aşamalı veya gerekirse eş zamanlı tedavi gerektirir.

CERRAHİ TEKNİK

Artroskopik Değerlendirme ve Biyopsi

Matriks bazlı otolog kondrosit implantasyonu cerrahi tekniğinin ilk aşaması ACI ile aynıdır. Cerrahi uygulanacak olan eklem, bağ stabilitesi, hareket açıklığı ve ek patolojiler açısından genel anestezi altında muayene edilir. Tanısal artroskopi sırasında eklem bir bütün olarak değerlendirilmeli, ek patolojilerle birlikte kırık lezyonunun yeri ve boyutu, lezyon çevresindeki kırık dokusunun kalınlığı ve kalitesi mutlaka dikkatlice incelenmelidir. Artroskopik değerlendirme ACI/MACI prosedürleri için uygunsa, kırık biyopsisi alınır. Kırık biyopsisi genellikle interkondiler çentiğin superolateralinden alı-

nır. Yüz mililitre otolog kanla birlikte 5 x 10 mm boyutunda kırık alınarak laboratuvara gönderilir.

Kondrosit Kültürü

Alınan biyopsi daha sonra beş yıla kadar saklanabileceği kriyoprezervasyon ünitesine yerleştirilir. İmplant prosedürü planlandıktan sonra hücreler kriyoprezervasyon ünitesinden çıkarılır, çözülür, üç-dört hafta içerisinde otolog serum ve büyüme faktörleri de kullanılarak 15-20 milyon hücre üretilir. Günümüzde hastaya geri uygulanacak hücre sayısına ait ayrıntılı çalışmalar bulunmamakla birlikte hücre yoğunluğunun 10⁶ hücre/ml dolayında olmasının uygun olacağı belirtilmektedir.^[5]

İmplantasyon Tekniği

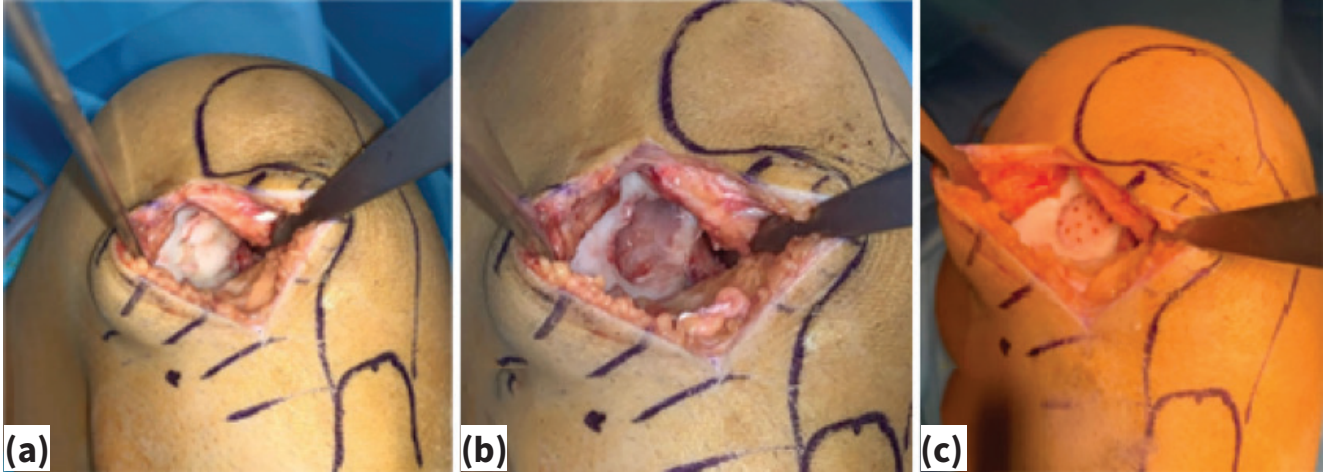
Uygun lezyon alanı hazırlığı ve implant yerleştirmeyi sağlamak için eğer artroskopik teknik yetersiz kalıyorsa açık cerrahi teknikle artrotomi yapmaktan kaçınılmamalıdır.

Dikkatli lezyon alanı hazırlığı kritik önem taşır ve dejeneren kırık parça tamamen çıkarılmalıdır. Hasar görmüş olan kırık defekt, subkondral plağa kadar bistüri yardımıyla çıkarılır ve çevredeki sağlam kırıktan sınırları belli olacak şekilde ayrılır. Dejenere, kalsifiye kırıktan oluşan bölüm küret yardımıyla debride edilir, sağlıklı subkondral dokunun korunmasına özen gösterilmelidir. Gereklik hâlinde mikrokirik uygulanabilir (Şekil 1). Bu işlemler sırasında olası kanamalar açısından turnikesiz çalışılması daha uygun olacaktır.

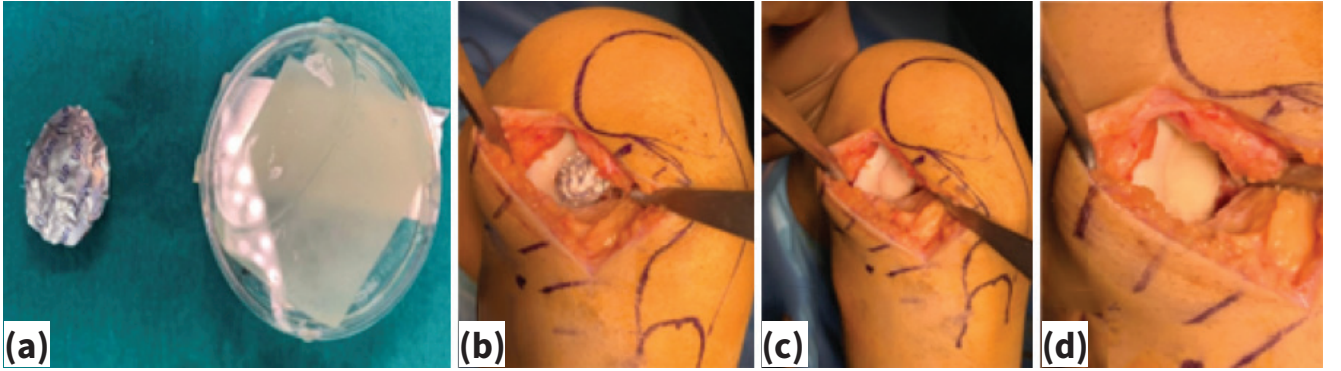
Yama hazırlığı, fiksasyonu ve kondrosit implantasyonu

Otolog kondrosit implantasyonu işleminde lezyon alanının steril bir işaretleme kalemi ve aydınlatıcı kâğıdı kullanılarak şablonlanması yapılır. Tercihen kollajen membran şablona göre kuru olarak kesilir ve ardından gözenekli tarafa kondrosit solüsyonuyla ekim yapılır. Kuru yama, hücre süspansiyonunu kolayca emer ve hücrelerin zara bağlanmasını sağlamak için beş dakika beklenir. Daha sonra oluşan yamanın gözenekli tarafı kemiğe bakacak şekilde lezyon alanına yerleştirilir ve üç dakika boyunca basınç uygulanarak yapışma beklenir. Çevre kırıkla arasında seviye farkı olmamasına özen gösterilmelidir. Gerekirse dikişle kuvvetlendirilebilir.^[4] Dikiş hattı fibrin yapıştırıcıyla su geçirmez hâle getirilir.

Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonunda kondrositler önceden ekim yapılmış bir kollajen membran üzerinde iletilir. Membran şablona göre boyutlandırılır ve gözenekli tarafı subkondral kemiğe bakacak şekilde yerleştirilir. Eklem hareketi sırasında



Şekil 1.a-c. Kıkırdak lezyon alanının ortaya konması (a), debridmanla dejenerasyonlu kıkırdakın alınması ve lezyon sınırlarının belirlenmesi (b), mikrokırk uygulaması (c). (Prof.Dr. Barış Kocaoğlu ve Prof. Dr. Alper Kaya'nın arşivinden).



Şekil 2.a-d. Lezyon alanının şablonlanması ve yama hazırlığı (a), hazırlanan lezyon bölgesine yamanın yerleştirilmesi (b), yamanın sabitlenmesi (c) ve kondrosit implantasyonu işleminin sonunda onarılan kıkırdak lezyon sahasının nihai görünümü (d). (Prof.Dr. Barış Kocaoğlu ve Prof. Dr. Alper Kaya'nın arşivinden)

implantın mekanik stabilitesini tehlikeye atabilecek hiçbir çıkıntı olmaması için kenarları kırılır. Membran daha sonra fibrin yapıştırıcıyla stabil hâle getirilir. Kuvvetlendirme için destek dikişleri uygulanabilir (Şekil 2). Her iki teknikte de yamanın hasar görme riskini en aza indirmek için mümkünse dren kullanmamak gerekir. Kullanıldığında da işlem yapılan sahaya uzak olmasına özen gösterilir.

REHABİLİTASYON

Hem ACI hem de MACI prosedürleri sonrası erken harekete başlamak önemlidir. İlk altı hafta günde altı-sekiz saat sürekli pasif hareket cihazıyla pasif harekete başlanır. İlk üç hafta doksan derece fleksiyon hedeflenir. İlk altı hafta ekstremiteye yük verilmez. Yedinci haftadan itibaren hastanın tolere edebildiği ölçüde yük vermeye başlanır ve verilen yük aşamalı şekilde artırılır. Üçüncü aydan itibaren hafif koşulara başlanarak proprioseptif ve kuvvetlendirme egzersizleri yapılır. Dokuzuncu aydan iti-

baren kuvvetlendirme programı yoğunlaştırılarak birinci yılın sonunda spora dönüşün sağlanması hedeflenir.^[6,7]

KOMPLİKASYONLAR

Derin ven trombozu, yara yeri enfeksiyonu, artrofibrozis ve nörovasküler yaralanma gibi ortopedik ameliyatlarda çoğunlukla mevcut olan olası komplikasyonlar bu tedavi tekniğinde de mevcuttur. Otolog kondrosit implantasyonu tekniklerine özgü komplikasyonlara uygun bir onarım dokusu oluşturamama (biyolojik başarısızlık) ve iyi oluşturulmuş bir greftte mukavemet ve tutunma kaybını (çoğunlukla travmatik başarısızlık) içerir. Matrikslerin kullanıldığı yöntemlerde iyileşme dönemi boyunca zaman zaman eklem içi tekrarlayıcı efüzyon atakları gelişebilmektedir.^[8] Sentetik malzemelere karşı geç enflamatuvar yanıt oluşma riski söz konusudur.^[9] Özellikle ACI uygulamasında periost kullanımına bağlı hipertrofik doku rejenerasyonu görülebilir. Diğer taraftan, MACI ile bu komplikasyonun insidansı düşmüştür.^[4]

LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ

Özellikle diz eklemesindeki izole kıkırdak hasarlarının tedavisinde ACI ve MACI tekniklerinin giderek popüler hâle gelmesiyle birlikte, şu anda dünya çapında tahmini 10,000 hasta üzerinde uygulanmıştır ve uygulanmaya devam edilmektedir.^[10] Çoğu araştırmacı grubu bu tekniği kullanarak iyi ve mükemmel arasında klinik ve histolojik sonuçlar bildirmiştir.^[11-17] Ancak, uygulanan tekniğin etkinliği, yapılan onarımın türü ve dayanıklılığı hakkında hâlen şüpheler mevcuttur.

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında görülmektedir ki; ACI ve MACI tekniklerinin bilinen bazı dezavantajları da vardır. Yeni uygulamalarda daha nadir görünse de erken ikincil cerrahiler ve cerrahi teknikle ilgili başarısızlıklar çok nadir değildir.^[18,19] Ayrıca, ACI sonrası biyopsi örnekleri, diğer kıkırdak tedavilerini izleyenlerle karşılaştırılabilir bir hyalin içeriğine sahip olsa da biyopsi örneklerinin çoğu %100 hyalin kıkırdak değildir.^[20-22] Otolog kondrosit implantasyonunun önemli sınırlılıklarından bir tanesi de onarım dokusunun yeniden şekillenmesi veya olgunlaşması için yeterli zamana izin vermek için gereken rehabilitasyonun uzunluğudur; bazı çalışmalar spora dönüşün 18 aya kadar uzadığını gösterir.^[18,23-25] Diğer taraftan son denemeler hızlandırılmış geri dönüşün güvenliğini göstermiştir.^[26,27] Tıbbi ürünler için yasal gereklilikler ülkeye göre farklılık gösterir. Bazı ülkelerdeki yasal süreçler ACI/MACI'nın kullanılabilirliğini ve bu yöntemlerle ilgili araştırmaları sınırlayabilir.^[28] Diğer sınırlılıklar arasında, kıkırdak lezyonlarına eşlik eden ve ek prosedür gerektiren endikasyonlar için maliyetler yer alır.^[28,29]

Güncel bilgi birikimi değerlendirildiğinde, ACI/MACI ile mikrokırığı karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar çelişkilidir. Daha büyük lezyonlar ve daha uzun takip süreli çalışmalarda ACI/MACI için klinik sonuçlar daha iyiyken^[30,31] küçük lezyonlarda ve kısa takip süreli çalışmalarda belirgin klinik fark yoktur.^[32,33] Osteokondral otograft transferiyle ACI arasında yapılan randomize kontrollü çalışmaların bazılarında benzer sonuçlar mevcuttur.^[11,34] Büyük lezyonlarda ACI için klinik sonuçlar daha iyiyken, daha küçük lezyonlarda OAT için daha iyi sonuçlar gösterilmiştir.^[12,35]

Literatür incelendiğinde, ACI yaklaşık 20 yıldır kullanılan, üzerine yüzden fazla makale ve çalışma yayınlanmış bir tekniktir. Randomize kontrollü çalışmalarda özellikle 2 cm²'den büyük lezyonlarda mikrokırığa karşı etkin olduğu görülmüştür. Buna ilaveten, MACI ise ACI tekniği geliştirilerek tanımlanmış bir teknik olup; artroskopik defekt hazırlama ve greft yerleştirme potansiyeli de dâhil olmak üzere daha minimal invaziv yaklaşımlara izin verir. Bu tekniklerin net endikasyonları ve mikrokırık gibi diğer

tekniklerle ilişkili olarak kullanımının zamanlamasıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte; cerrahların tecrübe kazanmasıyla birlikte kıkırdak defektlerinde kullanımları gün geçtikçe artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erickson BJ, Chalmers PN, Yanke AB, Cole BJ. Surgical management of osteochondritis dissecans of the knee. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2013;6(2):102-14. [Crossref](#)
2. Nixon AJ, Rickey E, Butler TJ, Scimeca MS, Moran N, Matthews GL. A chondrocyte infiltrated collagen type I/III membrane (MACI®implant) improves cartilage healing in the equine patellofemoral joint model. *Osteoarthr Cartil* 2015;23(4):648-60. [Crossref](#)
3. Duif C, Koutah MA, Ackermann O, Spyrou G, von Engelhardt LV, Kaya D, et al. Combination of autologous chondrocyte implantation (ACI) and osteochondral autograft transfer system (OATS) for surgical repair of larger cartilage defects of the knee joint. A review illustrated by a case report. *Technol Heal Care* 2015;23(5):531-7. [Crossref](#)
4. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. A prospective, randomised study. *J Bone Jt Surg - Ser B* 2005;87(5):640-5. [Crossref](#)
5. Brittberg M. Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: A review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure. *Am J Sports Med* 2010;38(6):1259-71. [Crossref](#)
6. Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, et al. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(5):610-9. [Crossref](#)
7. Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M. Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: A preliminary report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003;11(1):10-5. [Crossref](#)
8. Nehrer S, Chiari C, Domayer S, Barkay H, Yayon A. Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(8):1849-55. [Crossref](#)
9. Munirah S, Samsudin OC, Chen HC, Salmah SH, Aminuddin BS, Ruszymah BH. Articular cartilage restoration in load-bearing osteochondral defects by implantation of autologous chondrocyte-fibrin constructs an experimental study in sheep. *J Bone Jt Surg Br* 2007;89(8):89-1099. [Crossref](#)
10. Farr J, Rawal A, Marberry KM. Concomitant meniscal allograft transplantation and autologous chondrocyte implantation: Minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2007;35(9):1459-66. [Crossref](#)
11. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(2):185-92. [Crossref](#)

12. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. Patients and methods. *J Bone Jt Surg Br* 2003;85(2):223-53. [Crossref](#)
13. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(14):889-95. [Crossref](#)
14. Henderson I, Gui J, Lavigne P. Autologous chondrocyte implantation: Natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome. *Arthroscopy* 2006;22(12):1318-24.e1. [Crossref](#)
15. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002;30(1):2-12. [Crossref](#)
16. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: Multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 2001;11(4):223-8. [Crossref](#)
17. Browne JE, Anderson AF, Arciero R, Mandelbaum B, Moseley JB Jr, Micheli LJ, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(436):237-45. [Crossref](#)
18. Ruta DJ, Villarreal AD, Richardson DR. Orthopedic surgical options for joint cartilage repair and restoration. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27(4):1019-42. [Crossref](#)
19. Harris JD, Siston RA, Brophy RH, Lattermann C, Carey JL, Flanigan DC. Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation - a systematic review. *Osteoarthr Cartil* 2011;19(7):779-91. [Crossref](#)
20. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC, et al. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *Knee* 2016;23(3):344-9. [Crossref](#)
21. Elvidge J, Bullement A, Hatswell AJ. Cost effectiveness of characterised chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the knee in the UK. *Pharmacoeconomics* 2016;34(11):1145-59. [Crossref](#)
22. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: A network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25(12):3786-99. [Crossref](#)
23. Campbell AB, Pineda M, Harris JD, Flanigan DC. Return to sport after articular cartilage repair in athletes' knees: A systematic review. *Arthroscopy* 2016;32(4):651-68.e1. [Crossref](#)
24. Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ. Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: A meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25(10):3186-96. [Crossref](#)
25. Karnes JM, Harris JD, Griesser MJ, Flanigan DC. Continuous passive motion following cartilage surgery: Does a common protocol exist? *Phys Sportsmed* 2013;41(4):53-63. [Crossref](#)
26. Ebert JR, Fallon M, Zheng MH, Wood DJ, Ackland TR. A randomized trial comparing accelerated and traditional approaches to postoperative weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation: Findings at 5 years. *Am J Sports Med* 2012;40(7):1527-37. [Crossref](#)
27. Ebert JR, Fallon M, Wood DJ, Janes GC. A prospective clinical and radiological evaluation at 5 years after arthroscopic matrix-induced autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 2017;45(1):59-69. [Crossref](#)
28. Farr J, Gomoll AH. 2016 barriers to cartilage restoration. *J Clin Orthop Trauma* 2016;7(3):183-6. [Crossref](#)
29. Pascual-Garrido C, Slabaugh MA, L'Heureux DR, Friel NA, Cole BJ. Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation: Prospective evaluation at average 4-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37(Suppl)1:33S-41S. [Crossref](#)
30. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: A 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(4):519-27. [Crossref](#)
31. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: Characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 2009;37(1_suppl):10S-19S. [Crossref](#)
32. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: Findings at five years. *J Bone Jt Surg* 2007;89(10):2105-12. [Crossref](#)
33. Van Assche D, Staes F, Van Caspel D, Vanlauwe J, Bellemans J, Saris DB, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: A prospective randomized trial, with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(4):486-95. [Crossref](#)
34. Lim HC, Bae JH, Song SH, Park YE, Kim SJ. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes knee. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(8):2261-7. [Crossref](#)
35. Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RWJ. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Jt Surg* 2012;94(4):504-9. [Crossref](#)