



Hücreli veya hücretsiz kıkırdak çatı implantının rejeneratif eklem cerrahisinde kullanımı

Application of cellular or cell-free chondral scaffolds in regenerative joint surgery

Hakan Sofu

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Hyalin kıkırdığın yeniden oluşturulmasına yönelik doku mühendislik teknolojilerinin gelişimine paralel olarak kullanıma girmiş olan sentetik kıkırdak çatı implantlarının (scaffold) temel hedefleri lezyon bölgesinde en yüksek hücresel konsantrasyonu sağlamak, stabil bir fibrin pıhtı oluşumunu sağlayarak deforme edici kuvvetlerin etkisini en aza indirmek ve oluşması beklenen yeni kıkırdak doku için bir yapısal iskelet temin etmektir. Hücreli ya da hücretsiz kıkırdak çatı implantı uygulamasında değişmeyen en önemli faktörler implantın nitelikleri, içerdiği yapı taşları ve mekanik dayanıklılığıdır. Hücreli veya hücretsiz kıkırdak çatı implantı ile rejeneratif kıkırdak cerrahisinin başlıca endikasyonları genç ve aktif hastada semptomatik fokal Outerbridge evre 3 veya 4 kıkırdak lezyonu, eklem lezyon dışı alanında kıkırdığın sağlıklı olması ve lezyon çapının 3-4 cm² veya daha altında olmasıdır. Hücreli ve hücretsiz kıkırdak çatı implantıyla elde edilen klinik sonuçları karşılaştırmalı değerlendiren çalışmalarda özellikle içsel (intrinsik) doku rejenerasyon süreçlerini stimüle eden materyal yapısıyla modern çatı implantlarının hücresiz kullanımının da benzer sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde hem uygulama tekniklerini kolaylaştırarak yaygınlaştırmak hem de tedavi maliyetlerini düşürmek amaçlarıyla tek aşamalı rejeneratif kıkırdak cerrahisinde farklı özelliklerdeki çatı implantlarının geliştirilmesine dair arayışlar devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: kıkırdak; rejeneratif cerrahi; eklem hastalıkları; kıkırdak çatı implantı

Fundamental principles of the synthetic chondral scaffolds, which have been introduced parallel to the developments in tissue engineering technologies and applied to regenerate hyaline cartilage, are defined as providing highest cell concentrate in the cartilage lesion during healing, minimizing the negative effects of deforming forces to guarantee formation of a stable fibrin clot, and maintenance of a constitutional scaffolding during regenerative cartilage tissue formation. The most crucial factors in both cell-free or cellular scaffold applications are the quality of the implant, molecular basis, and mechanic stability. Main indications of regenerative joint surgery using either a cellular or cell-free chondral scaffold are symptomatic focal Outerbridge grade 3 or 4 cartilage lesion in young active patient, presence of healthy cartilage tissue covering the joint surface except lesion area, and lesion size less than 3-4 cm². According to the data acquired via studies comparatively evaluating the clinical results following application of cell-free versus cellular scaffolds, modern cell-free implants with their material specifications regarding the stimulation of intrinsic tissue regeneration processes have been demonstrated as effective as cellular scaffolds. Research on developing various kinds of chondral scaffolds used as single-stage regenerative surgery continue not only to facilitate applications but also decrease total costs of surgical interventions.

Key words: cartilage; regenerative surgery; joint disease; chondral scaffold

İnsan vücudunda hareketi sağlayan eklemlerin temelini oluşturan hyalin kıkırdak kendine özgü benzersiz fizyolojik yapısı, damarsal beslenmesinin olmaması ve kondrositlerdeki görece düşük hücresel mitotik aktivite seviyesi nedeniyle oldukça sınırlı bir iyileşme potansiyeline sahiptir.^[1,2] Yaralanmış veya hasar görmüş eklem kıkırdığının doku yenilenmesi

ile orijinal hâline iyileşmesi mümkün olmadığından eklem kıkırdak hastalıklarının getirdiği en yıkıcı sonuç hareket kaybı ve ağrıyla karakterize erken dejeneratif eklem hastalığı veya bir başka deyişle osteoartrit.^[3] Geçmişten günümüze eklem kıkırdak hastalıklarının rejeneratif tedavisine yönelik olarak mikrokırık, osteo-kondral doku transferi (mozaikplasti), otolog kondrosit

İletişim / Contact: Doç. Dr. Hakan Sofu • E-posta / E-mail: hakansofu@yahoo.com

ORCID iD: Hakan Sofu, 0000-0003-0415-4245

Geliş / Received: 10 Haziran 2022 • Revizyon / Revised: 20 Temmuz 2022 • Kabul / Accepted: 28 Temmuz 2022

implantasyonu, matriks destekli hücresele yöntemler ve kök hücre tedavileri gibi çok çeşitli cerrahi tedaviler geliştirilmesine rağmen, literatürde elde edilen veriler ışığında halen hiyalin kırıkdağın tam rejenerasyonu ile neticelenen ve üzerinde bilimsel olarak uzlaşa sağlanmış bir yöntem söz konusu değildir.^[4-6] Tanımlanmış tedavi yöntemlerinin tümünde ulaşılmak istenen değişmez hedef kırıkdağ hasarı olan eklem bölgesinde rejenerasyonun sağlanması yoluyla sağlıklı eklem fizyolojisi ve fonksiyonel kapasitenin elde edilmesidir.^[7]

REJENERATİF EKLEM CERRAHİSİNDE KIKIRDAK ÇATI İMPLANTI (SCAFFOLD) KULLANIMI

İlk kez 1990'lı yıllarda Steadman^[8] tarafından uygulanmaya başlanan ve kırıkdağ altına (subkondral) penetrasyon vasıtasıyla kırıkdağ hasarı olan bölgeye kan akışının sağlanması ile yetersiz doku iyileşmesini ortadan kaldırmayı amaçlayan mikrokirik tekniği, yıllar içerisinde kullanılan cerrahi aletlerin de gelişimiyle nanokırığa evrilmiştir.^[9] Tedavideki temel fizyolojik süreç mezenkimal kök hücrelerin kırıkdağ hasarlı bölgeye ulaşarak fibrin pıhtı içerisinde bir onarım dokusu oluşturması ve neticede hücresele dönüşüm ile orijinal kırıkdağ dokunun yeniden rekonstrüksiyonudur. Günümüzde hâlen geçerliliği olan, düşük maliyetli ve yaygın olarak uygulanan bu kemik iliği uyarımı tekniğinin en büyük dezavantajları lezyon alanında hücresele birikimin yetersizliği, eklem içi faktörlerden etkilenen hücresele onarım süreci ve oluşan fibrin pıhtının mekanik kuvvetler karşısında stabilitesinin yetersizliğidir.^[10] Bu noktadan hareketle, hiyalin kırıkdağın yeniden oluşturulmasına yönelik doku mühendislik teknolojilerinin gelişimine paralel olarak kullanıma girmiş olan sentetik kırıkdağ çatı implantlarının (*scaffold*) temel hedefleri lezyon bölgesinde en yüksek hücresele konsantrasyonu sağlamak, stabil bir fibrin pıhtı oluşumunu sağlayarak deforme edici kuvvetlerin etkisini en aza indirmek ve oluşması beklenen yeni kırıkdağ doku için bir yapısal iskelet temin etmektir.^[11]

Sentetik kırıkdağ çatı implantlarının geliştirilmesi ve ilk kullanımı hücre temelli cerrahi tedavi yöntemi olan otolog kondrosit implantasyonu sürecinde sağlıklı hiyalin kırıkdağ dokudan laboratuvar koşullarında in-vitro olarak üretilmiş olan kondrositlerin lezyon alanına transferinde yüzey oluşturmak üzere gerçekleştirilmiştir. Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu olarak adlandırılan bu teknikte periost yama ile uygulanan klasik kondrosit implantasyonundan biyomekanik olarak daha nitelikli kırıkdağ oluşumu elde edilmesi öngörülmüştür. Çünkü kondrositler implante edilirken hastanın kendisinden temin edilerek kullanılan periost membranının osteojenik özellikler içermesi ve fibröz dış tabaka

nedeniyle elastikiyeti sınırlı, kırılğan ve sert yapıda bir fibrokırıkdağ oluşmasıyla neticelenmektedir.^[12] Kırıkdağ rejenerasyonu tamamlanıncaya kadar hücreleri lezyon alanında tutacak, üç boyutlu bir matriks oluşturarak kondrositlerin yaşaması ve kırıkdağ doku rekonstrüksiyonu için iskelet görevi görecektir, büyüme faktörlerinin kırıkdağ hasarı bölgesinde tutulmasını ve eklem içi diğer hücresele faktörlerden (bağışıklık sistemi hücrelerinin etkileri gibi) etkilenmesini sınırlandıracak, aynı zamanda da periost gibi kemikleşme potansiyeli yaratmayacak bir membran olarak tasarlanan kırıkdağ çatı implantlarının zamanla pek çok farklı çeşidi üretilmiştir.

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu laboratuvarında hücre üretimi gerektiren, maliyeti yüksek, donör saha morbiditesi riski taşıyan, iki aşamalı cerrahi yöntemle uygulanan bir tedavi yaklaşımı olması sebepleriyle yerini giderek tek aşamalı cerrahilere bırakmaktadır.^[13] Tek aşamalı rejeneratif kırıkdağ tedavileri üretilen gelişmiş çatı implantlarının kullanılabilirliği ve bildirilen etkin sonuçları kadar, yağ veya kemik iliği kaynaklı kök hücre tedavilerinin de gelişimiyle doğru orantılı olarak yaygınlaşmaktadır. Bu noktada, hücreli ya da hücresele kırıkdağ çatı implantı uygulamasında değişmeyen en önemli faktörler çatı implantının nitelikleri, içerdiği yapı taşları ve mekanik dayanıklılıklarıdır.^[14] Mezenkimal kök hücre veya kandan elde edilen büyüme faktörleri ile zenginleştirilerek minimal invaziv tek seans cerrahi tedavide etkinliği artırılmaya çalışılan kırıkdağ çatı implantının, aslında hücresele uygulamada bile vücudun kendi kondrojenik mekanizmasını uyararak intrinsik rejeneratif süreçleri harekete geçirdiği ortaya konmuştur.^[15-18]

KIKIRDAK ÇATI İMPLANTLARININ ÖZELLİKLERİ VE ÇEŞİTLERİ

Rejeneratif eklem cerrahisinde kullanılacak ideal bir kırıkdağ çatı implantından beklenen özellikler; biyoyumluluk, biyo-bozunurluk, mekanik stabilite, hücre tutunması için uygun ortamı sağlaması ve zamanla farklılaşarak yeni oluşan kırıkdağ matrikse dönüşüme uygun olmasıdır.^[19] Literatürde daha önce kullanılan bazı çatı implantlarının yıkım ürünlerinin yabancı madde reaksiyonuna sebep olduğu ve bağışıklık sistemini uyararak doku reddine yol açtığı bildirilmiştir.^[20] Ayrıca gösterilmiştir ki, kırıkdağ çatı implantının mekanik direnci ve davranışı doğal kırıkdağın biyomekanik özelliklerine ne kadar yakın ise hem üzerinde hücresele tutunma hem de doku oluşumu aynı oranda artmaktadır.^[21] Fakat diğer taraftan her biri ayrı kompozisyonda ve kendine has fizyolojik yapı barındıran üç bölgeden (zondan) oluşmuş hiyalin kırıkdağın doğal matriks özelliklerini taklit etmek o kadar kolay değildir.^[22] Hücrelerin çatı implantına

tutunması ve dağılımı pek çok faktöre bağlıdır. Hücreler genellikle periferik alanlarda birikerek heterojen dağılım göstermektedir ve bu durumu etkileyen en önemli faktörlerden birisi çatı implantının tasarımındaki porların çapıdır.^[23] Por çapı küçük olursa besinlerin diffüzyonu kısıtlı olacağından hücresel tutunma ve kondrojenez daha çok periferik zonda olurken, tam tersine büyük por çapı yüzeyde tutunan hücre sayısının azalmasına neden olarak mekanik yetersizliğe yol açabilir.^[24]

Günümüzde kullanılan veya literatürde bugüne kadar kullanımı denenmiş pek çok farklı yapıda kıkırdak çatı implantı mevcuttur.^[25] Yapısına göre dört tipte kıkırdak çatı implantı vardır:

- 1) Protein tabanlı (fibrin, kollajen, jelatin vb.),
- 2) Karbo-hidrat tabanlı (hyaluronan, agaroz, aljinat, polilaktik asit, poliglikolik asit vb.),
- 3) Sentetik veya yapay polimer tabanlı (hidroksiapatit, polietilen-glikol vb.),
- 4) Hibrit veya kombine çatı implantları.

Bunların arasında en yaygın kullanımda olan tipler hyalüronan tabanlı, kollajen tabanlı veya kombine (hibrit) implantlardır.

Hyalüronan, fibrin, kollajen gibi hidrojel yapıdaki implantlar hidrofilik yüzeyleri sayesinde hücre tutunması, çoğalması ve hücrelerin doğal fenotiplerini muhafaza edebilmeleri için ideal çevre oluştururlar.^[21] Kollajen kondrositlerin fenotipik yapılarını koruyarak proliferasyonunu olumlu etkileyen ve uyaran bir moleküldür.^[26] Ancak, en büyük dezavantajı hızlı bozulabilmesi ve mekanik stabilitesini yeterli süre koruyamamasıdır. Hibrit ve farklı zonlar içeren kıkırdak çatı implantlarının arkasında yatan en önemli hedef işte bu mekanik yetersizliği engellemek ve kıkırdak rejenerasyonu tamamlanana kadar kondrosit proliferasyonu için ideal ortamı korumaya çalışmaktır.

ENDİKASYONLAR VE KONTRENDİKASYONLAR

Hücreli veya hücretsiz kıkırdak çatı implantı ile rejeneratif kıkırdak cerrahisinin başlıca endikasyonları genç ve aktif hastada semptomatik fokal Outerbridge evre 3 veya 4 kıkırdak lezyonu, eklem lezyon dışı alanında kıkırdağın sağlıklı olması ve lezyon çapının 3-4 cm² veya daha altında olmasıdır.^[27] Kontrendikasyonlar ise; 60 yaş üzeri hasta, eklem aralığının %50'den fazla daralması ile karakterize ileri dejeneratif eklem hastalığı, femoral lezyonlarda 5° üzerinde dizilim bozukluğu, patellar lezyonlarda patellar instabilite, total menisküs eksikliği, çok odaklı lezyonlar, femoral ve tibial eklem yüzeylerinde karşılıklı kıkırdak defekti, aktif tümör veya enfeksiyon

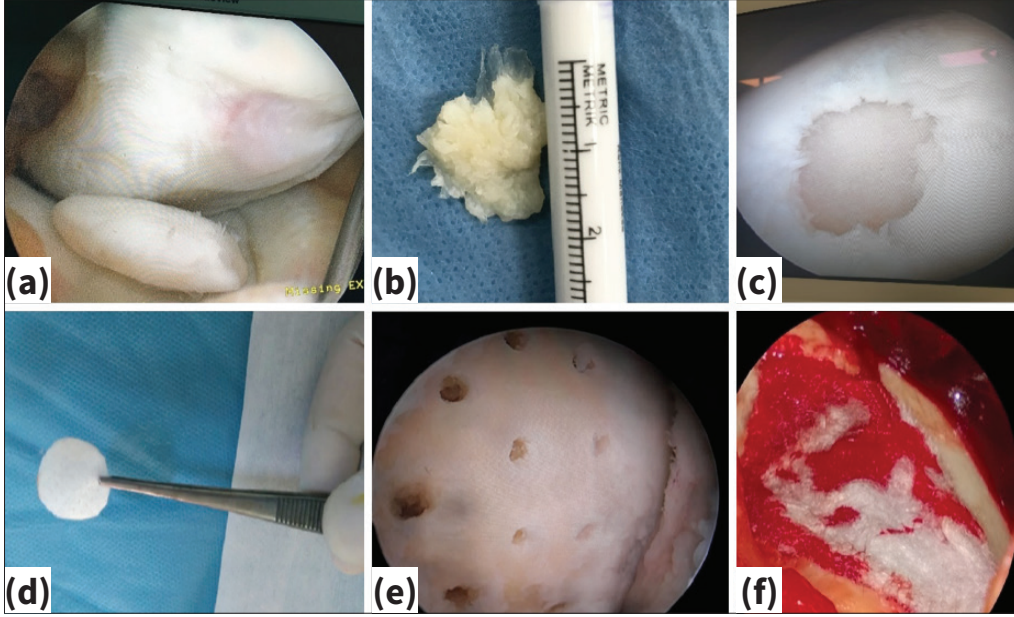
varlığı, romatizmal hastalıklara bağlı enflamatuvar artropati ve eklemde ligamentöz instabiledir. Bunların yanı sıra, göreceli kontrendikasyonlar veya dikkate alınması gereken önemli faktörler de obezite (vücut kitle endeksinin > 30 kg/m² olması), hasta uyumsuzluğu ve asemptomatik kıkırdak hasarı varlığıdır.^[27] Dizilim bozukluğu veya ligamentöz instabilitesi olan hastalarda öncelikle bu patolojilerin düzeltilmesi planlanarak kıkırdak lezyonu için çatı implantları kullanılabilir.

CERRAHİ TEKNİK VE UYGULAMA

Kıkırdak çatı implantı kullanılarak uygulanan hücreli veya hücretsiz rejeneratif cerrahide öncelikle tanısıl artroskopik prosedürü uygulanır. Kıkırdak lezyon alanının yerleşimi, çapı, derinliğiyle birlikte eklem içerisinde eşlik eden başka patolojilerin olup olmadığı tespit edilmeli ve şayet gerekliyse eş zamanlı tedaviler tamamlanmalıdır. Kıkırdak hasarı olan bölgeye sağlıklı kıkırdak sınırına ulaşılan kadar debridman uygulandıktan sonra lezyonun çapı ve derinliği net olarak tespit edilmelidir. Ardından lezyon alanında subkondral kemiğe mikro veya nanokirik işlemi tamamlanır. Lezyonun çapına ve şekline göre kullanılacak olan hücreli veya hücretsiz kıkırdak çatı implantı kesilerek şekillendirilir (Şekil 1). Hazırlanan implant artroskopik veya mini-artrotomi tekniğiyle kıkırdak defektli bölgeye yerleştirilirken eklem içinde kuru bir ortam sağlanmalıdır. İki aşamalı cerrahi teknikte implantın üzerinde hücre kültürüyle kondrosit üretimi sonrası hazırlanmış bir çatı implantı kullanılabilir gibi, tek aşamalı cerrahide hücreli olarak ya da mezenkimal kök hücre konsantresi ile birlikte de uygulama yapılabilir. İmplantın kenarları fibrin yapıştırıcıyla yapıştırılabilir fakat dikiş koymak sağlıklı kıkırdak sınıra zarar verebileceği için önerilmemektedir.^[25,28]

LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ

Daha sağlıklı bir kıkırdak doku oluşumunun sağlanması, hücrelerin doğal gelişimi ve çoğalması hedefleriyle ikinci nesil matriks tabanlı otolog kondrosit implantasyonu sürecinde laboratuvarında üretilmiş kondrositlerin hyalüronik asit veya kollajen yapıdaki çatı implantları üzerine ekilmesi yoluyla nakli 2000'li yıllarda uygulamaya başlanmıştır.^[29] Klinik kullanıma girdiği ilk günden bu yana kıkırdak çatı implantlarının özellikle iki aşamalı hücre kültürü bazlı rejeneratif tedavide sağladığı sonuçlara dair pek çok çalışma yayınlanmıştır.^[25,26,28-30] Diğer taraftan, hücreli ve hücretsiz kıkırdak çatı implantıyla elde edilen klinik sonuçları karşılaştırmalı değerlendiren çalışmalarda özellikle intrinsik doku rejenerasyon süreçlerini uyaran materyal yapısı ile modern çatı implantlarının hücreli kullanımının da benzer sonuçlar sağladığı



Şekil 1.a-f. Osteokondral lezyon alanı ve eklem faresi (a), artroskopik olarak eksize edilen kıkırdak parçasının ölçülmesi (b), dejenere kıkırdak dokunun debridmanı sonrası lezyon alanının görünümü (c), lezyon alanının boyutuna ve biçimine göre kıkırdak çatı implantının şekillendirilmesi (d), mikrokırık uygulaması (e), lezyon alanına kıkırdak çatı implantının yerleştirilmesi sonrası kanlanma ile birlikte implantın nihai görünümü (f).

gösterilmiştir.^[31] Benthien ve Behrens kıkırdak defektinin hüresiz bir implantla kapatılmasının mikrokırık yoluyla lezyon sahasına taşınan mezenkimal kök hücrelerin yeterince birikmesini sağladığını, bu nedenle iki aşamalı hücre kültürü içeren cerrahilerin dezavantajlarının göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir.^[32] Günümüzde hem uygulama tekniklerini kolaylaştırarak yaygınlaştırmak hem de tedavi maliyetlerini düşürmek amaçlarıyla tek aşamalı rejeneratif kıkırdak cerrahisinde farklı özelliklerdeki çatı implantlarının geliştirilmesine dair arayışlar devam etmektedir.^[13] Schneider ve ark. hücreli ve hüresiz olarak uygulanan kıkırdak çatı implantının rejeneratif kıkırdak doku kalitesi açısından farklılığının olmadığını bildirmişlerdir.^[17] Verdonk ve ark. hüresiz kıkırdak çatı implantı ile tedavi edilen Outerbridge evre 4 fokal osteokondral lezyonu olan 38 hastada iki yıllık takip sonucunda klinik skorların anlamlı düzeyde yükseldiğini tespit etmişlerdir.^[33] Schüttler ve ark. çatı implantı ile tedavi ettikleri 15 hastadan oluşan serilerinde dört yıllık takip süresince klinik iyileşme ve radyolojik iyileşmenin artarak devam ettiğini vurgulamışlardır.^[34] Ancak hasta sayısının düşük olması bu çalışmadaki başlıca sınırlılıktır. Delcogliano ve ark. 4 cm² üzerindeki büyük çaplı kıkırdak lezyonlarında tek aşamalı cerrahi ile umut vadeden sürdürülebilir orta dönem klinik sonuçlar bildirmişlerdir.^[35] Yapılan çalışmalarda kıkırdak çatı implantı kullanımının lezyon çapı açısından mikrokırık uygulamasının endikasyon aralığını arttırabileceği ortaya konmuş ve 3 cm² üzerindeki lezyon çaplarında dahi daha küçük lezyonların çatı implantı

ile tedavisine benzer klinik sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir.^[32] Aynı çalışmada ayrıca, 24 aylık takip sonucunda tek başına mikrokırık uygulamasına kıyasla mikrokırık + kıkırdak çatı implantı uygulamasının anlamlı olarak daha iyi klinik sonuç sağladığı ortaya konmuştur.

Kıkırdak çatı implantlarının hücreli veya hüresiz kullanımın yanı sıra trombositten zengin plazma emdirilerek kullanımına dair çalışmalar da yürütülmüştür.^[36] Kon ve ark. aragonit-hyalüronan (Ar-HA) yapıdaki bifazik implantın keçi modelinde kıkırdak rejenerasyonu açısından etkinliğini değerlendirmişlerdir.^[37] Bu çalışmaya göre kıkırdak defekt bölgesinde kıkırdak rejenerasyonunun yüksek düzeyde başarılı olduğu, çatı implantı uygulanmayan deneklerde lezyon bölgesinde rejenerasyon olmadığı veya fibrotik iyileşmenin tespit edildiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak yazarlar test ettikleri bifazik Ar-HA kompozisyonundaki implantla kıkırdak altındaki kemik rejenerasyonu ve hyalin benzeri kıkırdak doku oluşumu sağlandığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada hyalüronan yapıdaki kıkırdak çatı implantı kullanılarak tedavi edilen 141 olgunun üç yıllık takibinde %96 oranında klinik olarak normal veya neredeyse normale yakın diz skorları elde edilmiştir.^[38]

Günümüzde giderek gelişen tıbbi teknolojiler ışığında kıkırdak çatı implantlarının da evrim geçirdiği gerçeği yadsınmaz. Modern implantlarda sadece mekanik dayanıklılık veya por çapına yönelik değil moleküler düzeyde birtakım sinyallejicilerin implant üzerine yerleştirilmesi gibi

kondrojenezini arttırıcı üretim çalışmaları sürmektedir.^[39] Görülmüştür ki hücresel farklılaşma esnasında kök hücre kaybı veya dediferansiasyon implant başarısını etkilemektedir.^[40] Ayrıca, cerrahi sonrası eklem için serbest radikaller ve enflamatuvar faktörler kondrojenezini fazlasıyla etkileyebilmekte ve fibrotik doku oluşumuna yol açabilmektedir.^[40] Gelineen noktada kırık çatlak çatı implantları üzerine adapte edilebilecek moleküller vasıtasıyla yönlendirilmiş kondrojenez sağlamak üzere araştırma ve geliştirme çalışmaları sürmektedir.

Sonuç olarak, rejeneratif eklem cerrahisinde giderek artan ve farklılaşan önemiyle kırık çatlak çatı implantları, yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında özellikle moleküler düzeydeki gelişmelere paralel olarak yakın gelecekte hiyalin benzeri kırık çatlak elde etme açısından umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

- Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 952-962. [Crossref](#)
- Bark S, Piontek T, Behrens P, Mkalaluh S, Varoga D, Gille J. Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or Fiction? *World J Orthop*. 2014; 5(4): 444-449. [Crossref](#)
- Berta A, Duska Z, Toth F, Hangody L. Clinical experiences with cartilage repair techniques: outcomes, indications, contraindications and rehabilitation. *Eklem Hastalıkları Cerrahisi*. 2015; 26(2):84-96. [Crossref](#)
- Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy*. 2015; 31(4):732-744. [Crossref](#)
- Lynch TS, Patel RM, Benedick A, Amin NH, Jones MH, Miniaci A. Systemic review of autogenous osteochondral transplant outcomes. *Arthroscopy*. 2015; 31(4):746-754. [Crossref](#)
- Panseri S, Russo A, Cunha C, Bondi A, Di Martino A, Patella S, Kon E et al. Osteochondral tissue engineering approaches for articular cartilage and subchondral bone regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012; 20(6):1182-1191. [Crossref](#)
- Verdonk P, Dhollander A, Almqvist KF, Verdonk R, Victor J. Treatment of osteochondral lesions in the knee using a cell-free scaffold. *Bone Joint J*. 2015; 97(3):318-323. [Crossref](#)
- Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB ve ark. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Ttechnique and clinical results. *Operat Tech Orthop*, 1997;7:, 300-307., 1997. [Crossref](#)
- Yanke AB, Cole BJ. Microfracture: Dead or the Future? *Orthopedics*. 2014; 37(12): 798-800. [Crossref](#)
- Dorotka R, Windberger U, Macfelda K, Bindreiter U, Toma C, Nehrer S. Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix. *Biomaterials*. 2005; 26:3617-3629. [Crossref](#)
- Sofu H, Koçkara N, Öner A, Çamurcu Y, İssin A, Şahin V. Results of hyaluronic acid-based cell-free scaffold application in combination with microfracture for the treatment of osteochondral lesions of the knee: 2-year comparative study. *Arthroscopy* 2017;33(1):209-16. [Crossref](#)
- Simon TM, Van Sickle DC, Kunishima DH, Jackson DW. Cambium cell stimulation from surgical release of the periosteum. *J Orthop Res*. 2003; 21(3):470-80. [Crossref](#)
- Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Martino A, Marcacci M. Scaffold-based repair for cartilage healing: Aa systematic review and technical note. *Arthroscopy*. 2013; 29(1):174-86. [Crossref](#)
- Kosuge D, Khan WS, Haddad B, Marsh D. Biomaterials and scaffolds in bone and musculoskeletal engineering. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013;8:185-91. [Crossref](#)
- Gobbi A, Scotti C, Karnatzikos G, Mudhigere A, Castro M, Peretti GM. One-step surgery with multipotent stem cells and hyaluronan-based scaffold for the treatment of full-thickness chondral defects of the knee in patients older than 45 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(8):2494-501. [Crossref](#)
- Andriolo L, Reale D, Di Martino A, Boffa A, Zaffagnini S, Filardo G. Cell-free scaffolds in cartilage knee surgery: Aa systematic review and meta-analysis of clinical evidence. *Cartilage*. Epub: 2019 June 5. [Crossref](#)
- Schneider U, Schmidt-Rohlfing B, Gavenis K, Maus U, Mueller-Rath R, Andereya S. A comparative study of 3 different cartilage repair techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19:2145-52. [Crossref](#)
- Morales TI. Chondrocyte moves: Clever strategies? *Osteoarthr Cartil* 2007;15:861-71. [Crossref](#)
- Wheeldon A, Mace J, Khan WS, Anand S. Biomaterials and fabrication to optimise scaffold properties for musculoskeletal tissue engineering. *Curr Stem Cell Res Ther* 2016;11:578-84. [Crossref](#)
- Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, et al. Early stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant* 2012; 21:1431-42. [Crossref](#)
- Mabvuure N, Hindocha S, Khan WS. The role of bioreactors in cartilage tissue engineering. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012;7:287-92. [Crossref](#)
- Cohen ZA, McCarthy DM, Kwak SD, Legrand P, Fogarasi F, Ciaccio EJ, et al. Ateshian, G.A. Knee cartilage topography, thickness, and contact areas from MRI: In-vitro calibration and in-vivo measurements. *Osteoarthr Cartil* 1999;7:95-109. [Crossref](#)
- Nannaparaju M, Oragui E, Khan WS. Designing a "neotissue" using the principles of biology, chemistry and engineering. *J Stem Cells* 2012;7:113-9.
- Allemann F, Mizuno S, Eid K, Yates KE, Zaleske D, Glowacki J. Effects of hyaluronan on engineered articular cartilage extracellular matrix gene expression in 3-dimensional collagen scaffolds. *J Biomed Mater Res* 2001;55:13-9. [Crossref](#)

25. Dhollander AA, Guevara Sánchez VR, Almqvist KF, Verdonk R, Verbruggen G, Verdonk PC. The use of scaffolds in the treatment of osteochondral lesions in the knee: Current concepts and future trends. *J Knee Surg.* 2012; 25(3):179-186. [Crossref](#)
26. Kwan H, Chisari E, Khan WS. Cell-free scaffolds as a monotherapy for focal chondral knee defects. *Materials.* 2020; 13(2):306. [Crossref](#)
27. Mithoefer K, Saris DB, Farr J, Kon E, Zaslav K, Cole BJ, Ranstam J, Yao J, Shive M, Levine D, Dalemans W, Brittberg Met al. Guidelines for the design and conduct of clinical studies in knee articular cartilage repair: International cartilage repair society recommendations based on current scientific evidence and standards of clinical care. *Cartilage.* 2011; 2(2):100-121. [Crossref](#)
28. Hunziker EB, Stahli A. Surgical suturing of articular cartilage induces osteoarthritis-like changes. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008; 16:1067-1073. [Crossref](#)
29. Gille J, Behrens P, Volpi P, Girolamo L, Reiss E, Zoch W. Outcome of autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: Data of the AMIC Registry. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133(1):87-93. [Crossref](#)
30. Angele P, Fritz J, Albrecht D, Koh J, Zellner J. Defect type, localization and marker gene expression determines early adverse events of matrix-associated autologous chondrocyte implantation. *Injury.* 2015; 46 Suppl 4:2-9. [Crossref](#)
31. Kon E, Roffi A, Filardo G, Tesei G, Marcacci M. Scaffold-based cartilage treatments: With or without cells? A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Arthroscopy.* 2015; 31(4):767-775. [Crossref](#)
32. Benthien JP, Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). A one-step procedure for retropatellar articular resurfacing. *Acta Orthop Belg.* 2010; 76(2):260-263.
33. Verdonk P, Dhollander A, Almqvist KF, Verdonk R, Victor J. Treatment of osteochondral lesions in the knee using a cell-free scaffold. *Bone Joint J.* 2015; 97(3):318-323. [Crossref](#)
34. Schüttler KF, Schenker H, Theisen C, Schofer MD, Getgood A, Roessler PP, Struwer J, Rominger MB, et al . Use of cell-free collagen type I matrix implants for the treatment of small cartilage defects in the knee: Clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2014; 22:1270--1276. [Crossref](#)
35. Delcogliano M, de Caro F, Scaravella E, Ziveri G, De Biase CF, Marotta D, Marengi P, Delcogliano A, et al. Use of innovative biomimetic scaffold in the treatment for large osteochondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014; 22(6):1260-1269. [Crossref](#)
36. Isyar M, Yilmaz I, Guler O, Mahirogullari M. Could platelet rich plasma be soaked to a polymeric hydrogel which could be used at biological repair of cartilage?. *International Refereed Journal of Orthopaedics Traumatology and Sports Medicine,* 2015; 4:40-51. [Crossref](#)
37. Kon E, Filardo G, Shani J, Altschuler N, Levy A, Zaslav K, Robinson, Det al. Osteochondral regeneration with a novel aragonite-hyaluronate biphasic scaffold: Up to 12-month follow-up study in a goat model. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research,* 2015; 10(1):1-17. [Crossref](#)
38. Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A. ve arket al. Articular cartilage engineering with Hyalograft® C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 435:96-105. [Crossref](#)
39. Gokce A, Yilmaz I, Bircan R, Tonbul M, Gokay NS, Gokce C. Synergistic effect of TGF- β 1 and BMP--7 on chondrogenesis and extracellular matrix synthesis: An in vitro study. *Orthopaedics Journal.* 2012; 6:406-413. [Crossref](#)
40. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Macrophage-inducing FasL on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo regeneration. *Stem Cells.* 2014; 32(5):1208-1219. [Crossref](#)