



Eklem cerrahisinde farklı rejeneratif tekniklerin kombine uygulamaları

Combined applications of different regenerative techniques in joint surgery

Murat Bozkurt¹, Fırat Yaman²

¹Acıbadem Ankara Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

²Erzurum Hınıs Şehit Yavuz Yürekseven Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Erzurum

Rejeneratif biyolojik tedavilerin kas-iskelet sistemi hastalıkları üzerine ilk uygulamaları 1930'lu yıllarda ortaya konulmuştur. Rejeneratif tıbbın amacı, vücudun fizyolojisini doğal süreçleri taklit ederek veya biyomühendislik yoluyla güçlendirerek patolojiyi iyileştirmektir. Ortopedik dokulardaki rejenerasyon için gerekli dört ana komponent hücreler, morfogenetik sinyaller, biyolojik iskeleler ve uygun mekanik ortamdır. Hasar görmüş doku ve organların korunması, restore edilmesi veya fonksiyonun artırılması amacıyla günümüzde en sık trombositten zengin plazma (*Platelet-Rich Plasma*, PRP), mezenkimal kök hücre (MKH), biyolojik iskeleler (*scaffold*), büyüme faktörleri gibi tedaviler ve bunların kombinasyonları uygulanmaktadır. Büyük kırıkta veya meniskal defektlerin tamirinde iskeleler önemli rol oynamaktadır. Güncel tasarımlarda, iskelenin kök hücre ve büyüme faktörlerine ev sahipliği yapma özelliği de gözetilmektedir. Geçtiğimiz iki dekatta doku mühendisliği bilimi oldukça yol katetmiş olsa da özellikle yasal sebepler dolayısıyla ağır ilerleyen ve hâlen gelişime açık bir bilim dalıdır.

Anahtar sözcükler: rejeneratif tıp; trombositten zengin plazma; mezenkimal kök hücre; biyolojik iskele

The first applications of regenerative biological therapies on musculoskeletal diseases were introduced in the 1930s. The aim of regenerative medicine is to heal pathology by imitating natural processes or enhancing the body's physiology through bio-engineering. The four main components required for regeneration in orthopedic tissues are cells, morphogenetic signals, scaffolds, and the appropriate mechanical environment. Treatments such as *Platelet-Rich Plasma* (PRP), mesenchymal stem cell (MSC), biological scaffolds, growth factors, and their combinations are most frequently applied today in order to protect, restore or increase the function of damaged tissues and organs. Scaffolds play an important role in the repair of large cartilage or meniscal defects. In today's scaffold designs, the ability of the scaffold to host stem cells and growth factors is also considered. Although the science of tissue engineering has come a long way in the last two decades, it is still progressing slowly due to legal reasons and is still open to development.

Key words: regenerative medicine; platelet-rich plasma; mesenchymal stem cells; biological scaffold

Ortopedi ve travmatoloji alanında cerrahi yaklaşımlar son yıllarda köklü bir değişim ve dönüşüm süreci geçirmektedir. Dejenere eklemlere yönelik artroplasti uygulamaları zamanla yerini eklem koruyucu ve rejeneratif yöntemlere bırakmaktadır. Bu bağlamda doku mühendisliği ve rejeneratif tıp gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Yazımızda rejeneratif yöntemler ve bu yöntemlerin çeşitli kombinasyonlarının omuz, diz, kalça ve ayak bileği olmak üzere dört ana eklem üzerine uygulamalarına değindik.

OMUZ EKLEMİ UYGULAMALARI

Omuzda ortobiyolojik yöntemler son yıllarda popüler olan konuların başında gelmektedir. Gelişen cerrahi tekniklere rağmen rotator manşet onarımları sonrası %20-70 arası yeniden yırtık (re-rüptür) bildiren yayınlar vardır. Bu görece yüksek başarısızlık oranları eklem katılığı, yağlı dejenerasyon, kas atrofisi, tendon çekilmesi (retraksiyon) ve manşet dejenerasyonuna atfedilmiştir.^[1] Daha iyi ameliyat sonrası sonuç için rotator manşetin allogreft veya *xenograft* ile güçlendirilmesi

İletişim / Contact: Prof. Dr. Murat Bozkurt • E-posta / E-mail: mbozkurt@gmail.com

ORCID iD: Murat Bozkurt, 0000-0001-8160-5375 • Fırat Yaman, 0000-0002-6385-6565

Geliş / Received: 16 Mayıs 2022 • **Revizyon / Revised:** 10 Ağustos 2022 • **Kabul / Accepted:** 15 Ağustos 2022

(augmentasyonu) denenmiş çok sayıda yöntemden bazılarıdır. Son yıllarda; emilebilir poli-laktik asit ve poli-hidroksi bütirat, yarı-emilebilir poli-kaprolakton bazlı poliüretan üre ve emilmeyen polimerler rotator manşet rejenerasyonunu hızlandırmak için üretilen mekanik güçlendirme yöntemleri olarak göze çarpmaktadır. Fasya lata greftiyle tendon ayak izi (*footprint*) augmentasyon yöntemi geniş (masif) manşet yırtıklarında kullanılan bir diğer yöntemdir.^[2]

Rotator manşet temel biyomekaniğine bakıldığında muskületendinöz parçanın %70 oranında su, %30 oranında kollajenlerden meydana geldiği görülmektedir. Tendonlar ana olarak tip 1 kollajenden oluşmakla birlikte daha az konsantrasyonlarda tip 2, 3, 6, 9, 10 ve 12 kollajen ve elastin ihtiva ederler.^[3] Tip 3 kollajen fibril formasyonu ve tendon esnekliğinden sorumluyken, temel görevi tip 1 kollajen fibrilleri sentezi için geçici bir iskelet sağlamaktır.^[4]

Tendon iyileşme sürecini hızlandırmaya yarayan çok sayıda büyüme faktörü tanımlanmıştır.^[5] Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ekspresyonunun supraspinatus onarımı sonrası birinci haftada iyileşme alanında arttığı gösterilmiştir.^[6] Farelerde uygulanan bir modeldeyse trombosit zengin plazmanın (*Platelet-Rich Plasma*, PRP) rotator manşet onarımı sonrası iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.^[7] Kataoka ve ark. 2021 tarihli çalışmalarında ratlarda infraspinatus tendon onarımı sonrası tendonu jelatin-hidrojel bir örtüye sararak bFGF, PRP ve her ikisinin kombinasyonunu uygulamış, kombinasyon grubunun onarım sonrası iflasa en dayanıklı grup olduğunu ortaya koymuştur.^[8]

Rotator manşet yırtıklarında doku mühendisliği başlıca üç temel prensip üzerine çalışır. Bunlar; cerrahi onarımın eş zamanlı güçlendirilmesi, kas kalitesi ve kasılabilirliğinin yeniden sağlanması ve doğal kas-tendon bileşke yapısının rejenerasyonudur. Manşet yırtığı sonrası biyolojik iskeleyle güçlendirme üzerine yapılan birçok çalışma daha iyi eklem fonksiyonu sonuçları ortaya koysa da şu ana kadar bu konuda yalnız iki prospektif randomize çalışma yapılmıştır. Büyük ve masif manşet yırtıklarının onarımında domuz kaynaklı yama (*Small Intestinal Submucosal*, SIS) kullanımı (DePuy) tendon iyileşmesi ve klinik skorlar üzerine etkili olmazken, augmentasyon grubunda bozulmuş iyileşmeyle kendini göstermiştir.^[9] Diğer yandan büyük ama masif olmayan manşet yırtıkları (3-5 cm) hücreli insan dermal matriksiyle (GraftJacket; *Wright Medical Technology*) güçlendirilmiş, iyileşme oranı ve ameliyat sonrası skorların güçlendirme uygulanmamış gruba oranla bariz şekilde daha iyi olduğu saptanmıştır.^[10] Retrospektif çalışmalarda onarımın biyo-çözünür poli-laktik asit ve biyo-çözünmeyen poli-propilen sen-

tetik iskelelerle güçlendirilmesi de umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.^[11,12]

Hernigou ve ark. tek sıra rotator manşet tamiri uyguladığı hastaları kemik iliği aspirasyon konsantresiyle (*Bone Marrow Aspiration Concentrate*, BMAC) kombine ettiği ve etmediği iki grup olarak ayırmış, altıncı ayda BMAC grubunda %100 iyileşme saptanırken (45/45), kontrol grubunda bu oranın %67'de kaldığı görülmüştür (30/45).^[13] On yıllık takipte yeniden yırtık oranı BMAC grubunda daha düşük bulunurken, %87'sinin sağlam olduğu bildirilmiştir (39/45). Bu oran kontrol grubunda %44 olarak bulunmuştur (20/45).

Onarımın mümkün olmadığı düşünülen masif rotator manşet yırtıklarında aradaki boşluğun doldurulduğu allo-otogreftin kullanıldığı birçok çalışmada, masif yırtıkların dermal allogreftle rekonstrüksiyonunun ağrıyı azaltırken fonksiyonu arttırdığı gösterilmiştir.^[14,15] Benzer şekilde fasya lata otogreftiyle rekonstrüksiyonun yeniden yırtık görülme oranını azalttığı, klinik skorları iyileştirdiği ve kısmi onarımla karşılaştırıldığında tendon kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir.^[16]

DİZ EKLEMİ UYGULAMALARI

Kıkırdak rejenerasyonu son yıllarda en çok ilgi çeken konuların başında gelmektedir. Kondral/osteokondral lezyonların tedavisindeki son eğilim (trend) akıllı ortobiyolojik yöntemlerle kıkırdak ve kıkırdak altı (subkondral) lezyonların in-situ onarılmasına yöneliktir. Bu yenilikçi yöntemlerin başında kök hücre ve/veya büyüme faktörleri ekilmiş çeşitli biyolojik iskele uygulamaları yer almaktadır. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) göz alıcı potansiyelleri bu alanda yeni çalışmalar için çığır açar nitelikte olmuştur.

Cole ve ark. çalışmalarında eklem sağlığı bölgesinden aldıkları kıkırdak dokuyu mekanik olarak parçalamış, ardından üç boyutlu emilebilir polimer bir biyolojik iskeleye (*scaffold*) yerleştirme sonrası kıkırdak defektli olan alana implante etmişlerdir.^[17] Bu işlemin, mikrokırıkla karşılaştırıldığı randomize çalışmada iki yıl sonunda daha iyi öznel sonuçların olduğu görülmüştür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleri hasarlı alanın doldurulması, dokuya entegrasyonu veya kıkırdak altı kemik dokuda kist oluşumu açılarından anlamlı bir fark göstermese de, mikrokırık grubunda daha fazla lezyon içi osteofit oluşumu izlenmiştir.^[17]

Kemik iliği aspirasyon konsantresi MKH sağlamak açısından biyolojik iskeleyle kombine edilebilen bir diğer yöntemdir. Buda ve ark. BMAC ile doldurulmuş hyalüronik asit membranı, trombosit zengin fibrin (*Platelet-Rich Fibrin*, PRF) dokuyla kaplamış ve tek basamaklı

bir yöntem olarak uygulamışlardır. Yirmi hastanın iki yıllık takibinde iyi klinik sonuçlar elde edilmekle birlikte, MRG'lerde %80 greft entegrasyonu ve %70 defekt dolumu gösterilmiştir.^[18]

Gobbi ve ark. 15 orta yaşlı hastanın kıkırdak defektine benzer yaklaşımla biyolojik iskele ve BMAC uygulamış, bu kez iskeleyi kollajen bir matriksle dikerek fibrin yapıştırıcıyla yerleştirmişlerdir. İki yıllık takipte her boyutta lezyondan iyi sonuç alınmakla birlikte en iyi ameliyat sonrası sonuçlar küçük, izole lezyonlarda görülmüştür.^[19]

Mezenkimal kök hücre emdirilmiş kollajen hidrojelle yaptıkları çalışmada, Wakitani ve ark., 12 osteoartritik dize yüksek tibial osteotomi (YTO) eşliğinde bu prosedürü uygulamış, kontrol grubu olarak yalnızca YTO uygulanan 12 hastayı seçmişlerdir. On altıncı ayda her iki grup arasında benzer klinik gelişim gözlenirse de MKH tedavisi eklenen grupta daha iyi artroskopik ve histolojik skorlar elde edilmiştir.^[20] Bu umut verici sonuçlar, iki yıl sonra aynı çalışma ekibini MKH ve kollajen iskele kombinasyonu ile tam kat kıkırdak defektli olan iki hastayı tedavi etmeye yönlendirmiş, hastalar altı ay içinde klinik gelişme gösterirken beş yıllık takipte hâlen iyi sonuçlarla karşılaşmışlardır.^[21]

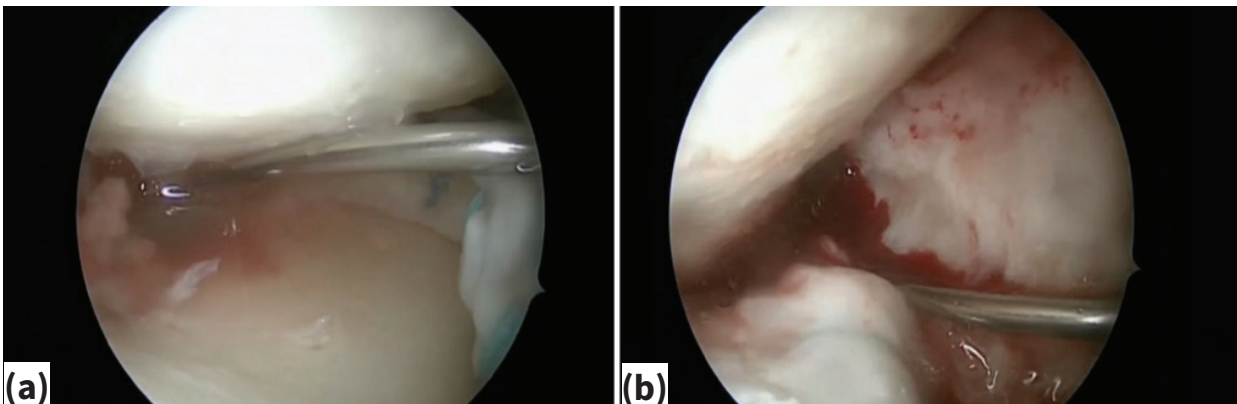
Haleem ve ark. MKH'leri biyolojik iskele üzerine uygulayarak beş hastanın kıkırdak defektinin tedavisinde kullanmış, 12. ayda hastaların semptomlarında gerileme görülürken MRG'de üç hastada tam iyileşme, iki hastadaysa tam olmayan iyileşme saptanmıştır.^[22]

Nejadnik ve ark. otolog kondrosit implantasyonu (*Autologous Chondrocyte Implantation*, ACI) tekniğini MKH uygulamasıyla karşılaştırmış, 72 tam kat kıkırdak hasarlı dizde benzer klinik ve öznel iyileşme saptamışlardır.^[23]

Günümüzde menisküs koruyucu cerrahilerin değeri giderek daha iyi anlaşılır hâle gelmiştir. Bu amaca yönelik olarak tamiri mümkün olmayan menisküs yırtıklarında meniskal allogreft, kollajen veya poli-üretan bazlı meniskal implant seçenekleri daha yaygın kullanılabilir hâle gelmiştir. Bu implant seçeneklerinin BMAC ile kombinasyonu sonucu iyi klinik sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.^[24] Bozkurt 2022 tarihli çalışmasında, lateral menisektomili hastalara lateral menisküs allogreft transplantasyonuna ek olarak BMAC enjeksiyonu uygulamış, erken dönemde klinik skorlarda iyileşme ve ağrı seviyelerinde azalma tariflemiştir (Şekil 1,2).^[25]



Şekil 1. a-c. Lateral menisküs allogreftine transplantasyon öncesi kemik iliği aspirasyon konsantresi (BMAC) uygulaması: Menisküs allogreftine direkt enjeksiyon (a), greftin BMAC içinde bekletilmesi (b), allogreftin BMAC ile yıkanması (c).



Şekil 2. a-b. Lateral menisküs allogreft transplantasyonu sonrası grefte (a), ve posterior kapsüle (b), kemik iliği aspirasyon konsantresi uygulamaları.

Menisküs implant uygulaması sonrası temel problem eklem aralığından dışa doğru taşma (ekstrüzyon) olarak gösterilmiştir. Literatür 3 mm ve üzeri meniskal taşmanın eklem içi ağırlık dağılımını bozarak artritik patolojik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.^[26] Schüttler ve ark., menisküs biyolojik iskele implantasyonu uygulanan 18 hastanın %22'sinde ekstrüzyon görüldüğünü belirtmişlerdir.^[27] De Coninck ve ark. ise meniskal implantasyon sonrası hastalarda radyal deplasman ve ekstrüzyon bildirmişlerdir.^[28] Akkaya ve ark. menisküs implantasyonuyla BMAC kombinasyonu uyguladıkları çalışmalarında hastalarda erken klinik iyileşme ve ağrı seviyelerinde anlamlı azalma saptarken 3 mm'den daha fazla meniskal ekstrüzyonla karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir.^[29]

KALÇA EKLEMİ UYGULAMALARI

Femur başı osteonekrozu kalça eklemine en ağırlı, ilerleyici ve dramatik rahatsızlıklarının başında gelir. Birden fazla nedene bağlı olabilmekle birlikte eklem kırıldak çökmesi (*kollaps*) ve devamında osteoartrit (OA) ilerleyen bir tablo çizebilir. Nedenleri arasında; kortikosteroid kullanımı, kronik alkolizm, travma, hemoglobinopatiler ile koagülopatiler sayılabilir. Bu hastalarda sınırlı ömürleri ve tekrarlayan ameliyat riski nedeniyle, özellikle genç hastalarda total kalça artroplastisi ilk tercih tedavi seçeneği değildir. Kor dekompresyona şu anda kalça avasküler nekrozunun erken evrelerinde en çok kabul gören tedavi şeklidir. Son yıllarda sitoterapi ve MKH konularına ilginin artması, bu yöntemlerin kalça osteonekrozunda da kullanılması fikrini akla getirmiştir.

1993 yılında Hernigou ve Beaujean kalça osteonekrozunda standart kor dekompresyona ek olarak MKH uygulamasını tanımlamışlardır.^[30] Bu çalışmanın orta dönem sonuçları 2002 yılında yayımlanmış olup 116 hastanın 189 kalça eklemine kor dekompresyon uygulama sahasından MKH enjekte edilmiştir. Erken evre hastalığı olanlarda (çökme öncesi, *pre-kollaps*) 5-10 yıllık dönemde çok iyi sonuçlar görülmüş olup yalnızca dokuz hastada total kalça artroplastisi uygulanma gereği duyulmuştur.^[31]

Lieberman ve ark. Ficat evre 2 ve 3 avasküler nekroz (AVN) mevcut olan 17 hastaya kor dekompresyon sonrası allojen fibula grefti uygulamış, bu tedaviyi rekombinant insan kemik morfojenik proteini (*Human Bone Morphogenic Protein*, hBMP-2) ve kollajen olmayan proteinle kombine etmiştir. Ortalama 53 aylık takiplerde yalnız üç hastanın total kalça artroplastisi ihtiyacı olduğu görülmüştür.^[32]

Mont ve ark. 21 kalça eklemine AVN sonucu gelişen kemik defektlerini demineralize kemik matriksi, cips allogreft ve BMP-7 ile doldurmuş, 48 aylık izlem sonunda Harris kalça skoruna göre %86 oranında başarı sağladık-

larını bildirmiştir.^[33] Seyler ve ark. 33 hastanın (22'si Ficat evre 2, 17'si evre 3) 39 kalça eklemi üzerinden yaptıkları retrospektif kohort çalışmada otolog non-vaskülarize kemik greftlerini BMP-7 ile birlikte uygulamış, 36 aylık takipte evre 2'lerin yalnız 4'üne, evre 3'lerin ise 11'ine kalça artroplastisi uygulandığını belirtmişlerdir.^[34] Mevcut literatürde yeterli randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle kemik morfojenik proteinleri (*bone morphogenetic proteins*, BMP) uygulamalarının kesin olarak daha iyi sonuç verdiğini söylemek mümkün değildir.^[34]

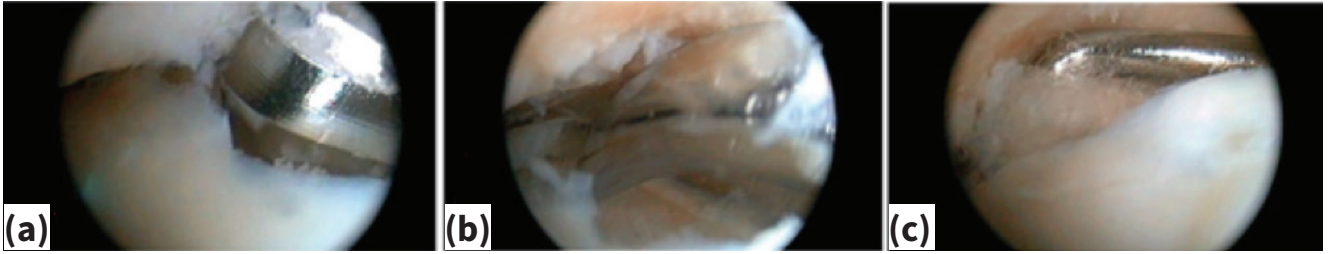
Eklem koruyucu yaklaşımlar için doku mühendisliğine dayalı tekniklerin femur başı restorasyonunda ciddi terapötik potansiyeli olabilir. Bu umut verici yeni tedavilerle ilgili daha çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya gerek vardır.

AYAK BİLEĞİ EKLEMİ UYGULAMALARI

Ayak bileği eklemine doku mühendisliği uygulamaları üç temel stratejiye dayanır. Bunlar; üç boyutlu destek/iskeleler, hücreler (farklılaşmış veya farklılaşmamış) ve büyüme faktörleri gibi biyolojik olarak aktif ajanlardır. Bu uygulamalara en sık ayak bileğinin osteokondral lezyonlarında başvurulmaktadır. Osteokondral lezyon nedenleri arasında lokal avasküler nekroz, sistemik vaskülopatiler, akut travma, kronik mikrotravma, endokrin veya metabolik faktörler, dejeneratif eklem hastalıkları ve genetik yatkınlık sayılabilir.^[35]

Asemptomatik osteokondral lezyonlarda sağaltım konservatif tedavilerle sağlanabilirken, semptomatik lezyonlarda cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Cerrahide ana amaç yeniden kanlanma ve damarsal beslenmeyi sağlamaktır. Debridman ve mikrokirik gibi kemik iliği stimülasyon yöntemleri, hücresiz kırıldak iskelesi (*scaffold*), hyalin kırıldak yeniden oluşturmak için uygulanan ACI, osteokondral allograft transplantasyonu (OATS), mozaikplasti gibi işlemler bu amaçla uygulanan tedavilerdir (Şekil 3).

Vücudun yaralanmaya karşı doğal yanıtı esnasında büyüme faktörleri salınarak yara iyileşme sürecine katkıda bulunurlar. Doku mühendisliği, ayak bileği osteokondral yaralanmalarında bu doğal yolu taklit eden uygulamaları geliştirmiştir. Fakat, bu proteinlerin kısa yarı ömürleri, lezyon alanına yerleştirme ve alanda tutma zorlukları, kondrositlerin düşük mitotik hızı bu yaklaşımların ne kadar etkili olabileceği konusunda soru işaretleri doğurmuştur. Güncel literatürde de bu konuda bir fikir birliği yoktur. Bazı serilerde anlamlı klinik ve semptomatik iyileşmeler bildirilse de, diğer bazı çalışmalar yeterince kanıt olmadığı yönünde sonuç bildirmiştir.^[36-38] Yakın zamanlı iki çalışma biyolojik iskelelerle kombine edilen bazı büyüme faktörlerinin (TGF- β , IGF-1 ve BMP-2) osteo-



Şekil 3.a-c. Talusta osteokondral lezyona yönelik debridman (a), mikrokırık (b), ve sonrasında hücresiz biyolojik iskele (c), uygulaması.

kondral lezyonlar üzerine umut verici sonuçları olduğunu bildirmiştir.^[39,40]

Mezenkimal kök hücre uygulamaları, immün yanıtı düzenleme ve multipotent hücre mikroçevresini pozitif yönde etkileme özellikleriyle rejenerasyona katkı sağlayan bir başka yöntemdir. Giannini ve ark. iki farklı biyolojik iskele türüne (kollajen ve hyalüronik asit) BMAC uygulamış, iki grubun da iki yıllık izlem sonucu American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) skorları açısından benzer klinik gelişim gösterdiğini ortaya koymuştur.^[41] Aynı ekip, fokal monolateral talar osteokondral lezyonları üç farklı yöntemle tedavi ederek sonuçlarını paylaşmıştır. Birinci hasta grubuna ACI, ikinci gruba *Hyalograft C* (Fidia Advanced Biopolymers Lab., Padova, İtalya), üçüncü grubaysa hyalüronik asit membran üzerine BMAC uygulanmış olup üç yıllık takipte benzer iyileşmeler görülmesiyle birlikte hyalüronik asit membran + BMAC tekniği tek basamaklı oluşuyla morbidite ve maliyet etkinliği açısından daha üstün bulunmuştur.^[42]

SONUÇ

Doku mühendisliği ve rejeneratif yaklaşımlar cerrahi pratikte köklü değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte bu teknolojilerin başarısı doku biyolojisi, onarım mekanizmaları, vücudun yaralanmaya verdiği yanıt hakkında derin bilgi yanında, biyomalzemenin doğasının anlaşılmasını gerektirir. Biyoloji ve diğer temel bilimlerin temel kuralları cerrahlar tarafınca iyi bilinmelidir ancak bu sayede bilgiler klinik pratiğe dönüştürülerek, anlam kazanabilir.

KAYNAKLAR

- Mather RC, Koenig L, Acevedo D, Dall TM, Gallo P, Romeo A, et al. The societal and economic value of rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(22):1993-2000. [Crossref](#)
- Kokubu T, Mifune Y, Inui A, Kuroda R. Arthroscopic rotator cuff repair with graft augmentation of fascia lata for large and massive tears. *Elsevier* 2016;5(6):e1235-e1238 [Crossref](#)
- Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Regenerative Engineering of the Rotator Cuff of the Shoulder. *ACS Biomater Sci Eng* 2018;4(3):751-86. [Crossref](#)
- Sharma P, Mafulli N. Biology of tendon injury: Healing, modeling and remodeling. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2006;6(2):181-90.
- Würgler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC, Williams GR, Soslowsky LJ. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *Elsevier* Accessed 2022. [Crossref](#)
- Ide J, Kikukawa K, Hirose J, Iyama K, Sakamoto H, Fujimoto T, et al. The effect of a local application of fibroblast growth factor-2 on tendon-to-bone remodeling in rats with acute injury and repair of the supraspinatus tendon. *J Shoulder Elb Surg* 2009;18(3):391-8. [Crossref](#)
- Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39(2):258-65. [Crossref](#)
- Kataoka T, Mifune Y, Inui A, Nishimoto H, Kurosawa T, Yamaura K, et al. Combined therapy of platelet-rich plasma and basic fibroblast growth factor using gelatin-hydrogel sheet for rotator cuff healing in rat models. *J Orthop Surg Res* 2021;16(1). [Crossref](#)
- Iannotti JP, Codsí MJ, Kwon YW, Derwin K, Ciccone J, Brems JJ. Porcine small intestine submucosa augmentation of surgical repair of chronic two-tendon rotator cuff tears. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(6):1238-44. [Crossref](#)
- Barber FA, Burns JP, Deutsch A, Labbé MR, Litchfield RB. A prospective, randomized evaluation of acellular human dermal matrix augmentation for arthroscopic rotator cuff repair. *Arthroscopy* 2012;28(1):8-15. [Crossref](#)
- Lenart BA, Martens KA, Kearns KA, Gillespie RJ, Zoga AC, Williams GR. Treatment of massive and recurrent rotator cuff tears augmented with a poly-L-lactide graft, a preliminary study. *J Shoulder Elb Surg* 2015;24(6):915-21. [Crossref](#)
- Ciampi P, Scotti C, Nonis A, Vitali M, Di Serio C, Peretti GM, et al. The benefit of synthetic versus biological patch augmentation in the repair of posterosuperior massive rotator cuff tears: A 3-year follow-up study. *Am J Sports Med* 2014;42(5):1169-75. [Crossref](#)
- Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, Zilber S, Duffiet P, Chevallier N, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *Int Orthop* 2014;38(9):1811-18. [Crossref](#)

14. Gupta AK, Hug K, Boggess B, Gavigan M, Toth AP. Massive or 2-tendon rotator cuff tears in active patients with minimal glenohumeral arthritis: Clinical and radiographic outcomes of reconstruction using dermal tissue matrix xenograft. *Am J Sports Med* 2013;41(4):872-9. [Crossref](#)
15. Gupta AK, Hug K, Berkoff DJ, Boggess BR, Gavigan M, Malley PC, et al. Dermal tissue allograft for the repair of massive irreparable rotator cuff tears. *Am J Sports Med* 2012;40(1):141-7. [Crossref](#)
16. Mori D, Funakoshi N, Yamashita F. Arthroscopic surgery of irreparable large or massive rotator cuff tears with low-grade fatty degeneration of the infraspinatus: patch autograft procedure versus partial repair procedure. *Arthroscopy* 2013;29(12):1911-21. [Crossref](#)
17. Cole BJ, Farr J, Winalski CS, Hosea T, Richmond J, Mandelbaum B, et al. Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: A prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011;39(6):1170-9. [Crossref](#)
18. Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B, Cenacchi A, Giannini S. Osteochondral Lesions of the Knee: A new one-step repair technique with bone-marrow-derived cells. *J Bone Jt Surg* Published online 2010. [Crossref](#)
19. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: Results at 2-year follow-up. *Cartilage* 2011;2(3):286-99. [Crossref](#)
20. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartil* 2002;10(3):199-206. [Crossref](#)
21. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, Toritsuka Y, Nakamura Y, Horibe S. Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: Two case reports. *Cell Transplant* 2004;13(5):595-600. [Crossref](#)
22. Haleem AM, El Singery AA, Sabry D, Atta HM, Rashed LA, Chu CR, et al. The clinical use of human culture-expanded autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplanted on platelet-rich fibrin glue in the treatment of articular cartilage defects: A pilot study and preliminary results. *Cartilage* 2010;1(4):253. [Crossref](#)
23. Nejadnik H, Hui JH, Choong EPF, Tai BC, Eng Hin Lee. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: An observational cohort study. *Am J Sports Med* 2010;38(6):1110-6. [Crossref](#)
24. 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](#)
25. Bozkurt M. Lateral meniscus allograft transplantation in combination with bmac (Bone Marrow Aspirate Concentrate) injection: Biologic augmentation of the allograft. *Arthrosc Tech* 2022;11(5):e767-e773. [Crossref](#)
26. Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P. Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee* 2010;17(3):224-9. [Crossref](#)
27. Schüttler KF, Haberhauer F, Gesslein M, Heyse TJ, Figiel J, Lorbach O, et al. Midterm follow-up after implantation of a polyurethane meniscal scaffold for segmental medial meniscus loss: maintenance of good clinical and MRI outcome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(5):1478-84. [Crossref](#)
28. De Coninck T, Huisse W, Willemot L, Verdonk R, Verstraete K, Verdonk P. Two-year follow-up study on clinical and radiological outcomes of polyurethane meniscal scaffolds. *Am J Sports Med* 2013;41(1):67-72. [Crossref](#)
29. Akkaya M, Şimşek ME, Gürsoy S, Çay N, Bozkurt M. Medial meniscus scaffold implantation in combination with concentrated bone marrow aspirate injection: minimum 3-year follow-up. *J Knee Surg* 2020;33(8):838-45. [Crossref](#)
30. Hernigou P, Beaujea F. Bone marrow activity in the upper femoral extremity in avascular osteonecrosis. *Rev Rhum Engl* 1993;60.1:610.
31. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405(405):14-23. [Crossref](#)
32. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 2004;429(429):139-45. [Crossref](#)
33. Mont MA, Etienne G, Ragland PS. Outcome of nonvascularized bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Dec;(417):84-92. [Crossref](#)
34. Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, Fatscher T, Mont MA. Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(5):1125-32. [Crossref](#)
35. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: Structure, injuries and review of management. *Br Med Bull* 2008;87(1):77-95. [Crossref](#)
36. Dechellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-theory and evidence. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2011;15:74-80. [Crossref](#)
37. Soomekh DJ. Current concepts for the use of platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg* 2011;28(1):155-70. [Crossref](#)
38. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anita E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010;44(15):1072-81. [Crossref](#)
39. Reyes R, Delgado A, Sánchez E, Fernández A, Hernández A, Evora C. Repair of an osteochondral defect by sustained delivery of BMP-2 or TGFβ1 from a bilayered alginate-PLGA scaffold. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;8(7):521-33.
40. Holland TA, Bodde EWH, Cuijpers VMJI, Baggett LS, Tabata Y, Mikos AG, et al. Degradable hydrogel scaffolds for in vivo delivery of single and dual growth factors in cartilage repair. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(2):187-97. [Crossref](#)

41. Giannini S, Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B. One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions. Clin Orthop Relat Res 2009;467(12):3307-20. [Crossref](#)
42. Giannini S, Buda R, Cavallo M, Ruffilli A, Cenacchi A, Cavallo C, et al. Cartilage repair evolution in post-traumatic osteochondral lesions of the talus: from open field autologous chondrocyte to bone-marrow-derived cells transplantation. Injury 2010;41(11):1196-203. [Crossref](#)