

14 / Özel Sayı 1 / 2011 (95-100)
14 / Suppl 1 / 2011 (95-100)

Mahmut Nedim DORAL^{1,2},
Ö Ahmet ATAY¹,
Onur BİLGE³,
Gürhan DÖNMEZ²,
Akın ÜZÜMCÜGİL¹,
Deniz OLGUN¹,
Mehmet AYVAZ¹,
Defne KAYA²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

İletişim (Correspondence)

Mahmut Nedim DORAL

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri,
Erişkin Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı, ANKARA

Tlf: (312) 3051209

e-posta: ndoral@hacettepe.edu.tr



DERLEME

KIKIRDAK TAMİRİNDE GÜNCEL CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Öz

Eklem kırıkdağı yaralanmaları sınırlı ve tartışmalı iyileşme potansiyelleri sebebiyle eklem cerrahisinde hala sorun oluşturan ve yeni tedavi yöntemlerinin sürekli irdelendiği, ortopedik cerrahinin gelişen bir alanıdır. Kırıkdağ rejenerasyonu için mikrokırık, osteoartiküler otogreft transferi, mozaikplasti ve otolog kondrosit implantasyonu gibi başarıyla uygulanan yöntemler bulunsa da her bir yöntemin sahip olduğu kendine ait kısıtlılıklar nedeniyle altın standart bir teknik henüz bildirilmemiştir. Her ne kadar uygulanmakta olan bu yöntemlerin birçoğu eklem fonksiyonunu geliştirse de eklem kırıkdağının doğal yapısını ve kompozisyonunu sağlamakta yetersiz görünmektedir. Bu yüzden güncel çalışmalar daha çok gen tedavisi, mezenşimal kök hücre ve doku mühendisliği çalışmalarına odaklanmış durumdadır.

Anahtar Sözcükler: Kırıkdağ; Rejenerasyon; Sinovya



REVIEW ARTICLE

CURRENT SURGICAL TREATMENT OPTIONS FOR CARTILAGE REPAIR

ABSTRACT

Joint cartilage pathologies are popular and developing field of orthopaedic joint surgery due to their limited and controversial healing capacities. Successfully applied new treatment methods were noted as microfracture, osteoarticular autograft, mosaicplasty and autologous chondrocyte implantation for cartilage regeneration to date but since each methods have some limitations a gold standart therapy was not found yet. Although most of these techniques improve joint functions, they seem inadequate to obtain natural structure and composition of the cartilage. Since then, current studies are focused on gene therapy, mesenchymal stem cells and tissue engineering.

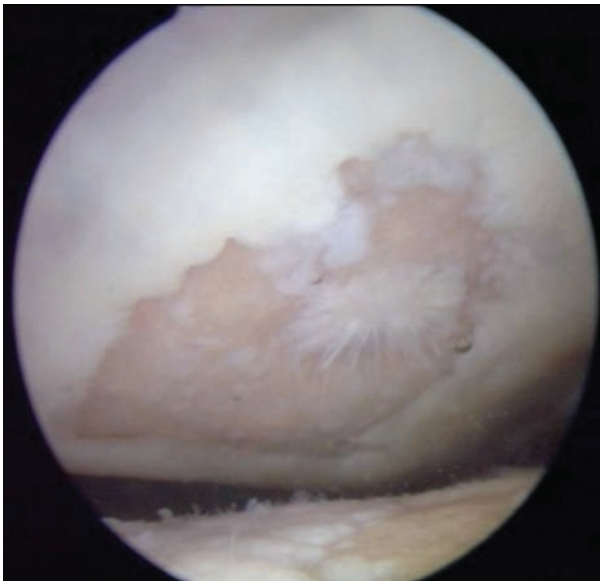
Key Words: Cartilage; Regeneration; Synovia



Eklem kıkırdağının yapısı, fonksiyonu ve hastalıkları ile ilgili bilgiler ve sinoviyal eklemlerdeki kıkırdak hasarlarının tamir sorunu, ilk kez 1743 yılında William Hunter tarafından şu sözlerle vurgulanarak özetlenmiştir: “Hipokrat zamanından günümüze kadar cerrahların bilgilerini alacak olursak, şu sonucu buluruz; ülsere olmuş bir kıkırdak, ileride mutlaka çok sorunlu bir hastalık oluşturacaktır, hasar gördüğü zaman, hiçbir zaman iyileşemez” (2). Daha sonra takip eden yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, kıkırdak yaralanmalarının iyileşmediği veya kısmen fibröz doku ile iyileştiği ve eklem kıkırdağının, kemik dokusundan farklı olarak kendi orijinal dokusunu üretmediği gözlemlenmiştir. William Hunter’dan günümüze kadar geçen yaklaşık 270 yıl boyunca, ortopedistlerin eklem kıkırdak patolojilerinin tedavisine dair çabaları, giderek artan şekilde sürmüştü ve halen de tüm hızıyla devam etmektedir. İçinde bulunduğumuz kemik ve eklem onyılında, eklem kıkırdak lezyonları ve osteoartrit vakaları hem sayıca artmakta, hem de insan hayatını, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, majör birer kas-iskelet sistemi sorunu olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedirler (3). (Resim 1) Bu nedenle eklem kıkırdağı patolojilerinin tedavisi için, tıbbi ve endüstriyel çalışmalar her geçen gün artmaktadır (1).

Geçen çeyrek yüzyılda, eklem kıkırdak biyolojisi, biyomekaniği ve lezyonlarının patofizyolojisi ile ilgili artan deneysel çalışmalar sonucu hasar görmüş eklem yüzeyinin yeniden oluşturulmasına yönelik yöntemler geliştirilmiştir. Gelişmekte olan bu tedavi yöntemleri arasında doku mühendisliği sonucu üretilen otolog kondrosit transplantasyonu, kolay uygulanabilirliği, güvenliği ve etkinliği gösterilmiş bir yöntem olmuştur (4). Ayrıca yapay matriksler, büyüme

Resim 1- Patellofemoral kıkırdak defektinin artroskopik görüntüsü



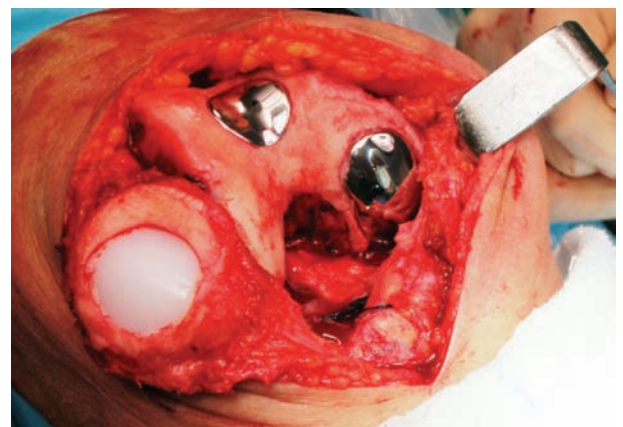
faktörleri ve hücre transplantlarını içeren hücrenel ve moleküler biyoloji, biyomekanik ve biyolojik maddelerin sinoviyal eklem gönderilebildiği gen tedavileri üzerine çalışmalar tüm hızıyla sürmektedir (5).

Eklem kıkırdak lezyonlarının tanısı koyulduktan sonra erken dönemde tedavisi; eklem fonksiyonlarının korunması, hastanın ağrısının giderilmesi ve erken osteoartrit gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar ve deneyimler hastanın yaşı, lezyonun büyüklüğü gibi parametrelere göre çeşitli öneriler ve algoritmalar elde edilmesini sağlamıştır. 2 cm’e kadar olan lezyonlarda abrazyon kondroplastisi, artroskopik debridman ve lavaj, mikrokirik gibi kemik iliği uyarma teknikleri, osteokondral otogreft transferi önerilirken, boyutu daha geniş ya da çoklu lezyonlarda ise otolog kondrosit implantasyonu, taze osteokondral allogreftler kullanılmalıdır. Uygulanacak yöntem ne olursa olsun, kabul edilmiş genel görüş, eklem kıkırdak lezyonlarının tamirinin hiyalin kıkırdak ile yapılması gerektiği yönündedir (6). Hiyalin kıkırdak ile iyileşme amacına en yakın sonuçlar, osteokondral otogreft transferi otolog kondrosit implantasyonu ve doku mühendisliği ile üretilen kıkırdak benzeri dokunun transplantasyonu yöntemleri ile alınmaya çalışılmıştır, fakat henüz bu amaca tam olarak ulaşılamamıştır. Bu yüzden farklı hücre kaynakları, bunları lezyona gönderme taşıyıcıları, büyüme faktörlerinin eklenmesi ve genetik değişiklikler yapılması gibi yeni yöntemler geliştirmeye çalışan araştırmalar devam etmektedir (7).

Kıkırdak lezyonlarının tedavisinde amaç 4R kavramı ile özetlenir (8). Buna göre;

1. “Restoration” - Restorasyon: Eklem yüzeyinin iyileşmesi ve yeniden oluşturulması,
2. “Replacement” - Replasman: Otogreft, allogreft veya protez ile eklem yüzeyinin değiştirilmesi,
3. “Relief” - Ağrının giderilmesi: Cerrahi olmayan yön-

Resim 2- Patellar, femoral hemicap uygulaması





temler veya dizilim bozukluğu var ise osteotomi ile eklem üzerindeki streslerin azaltılması,

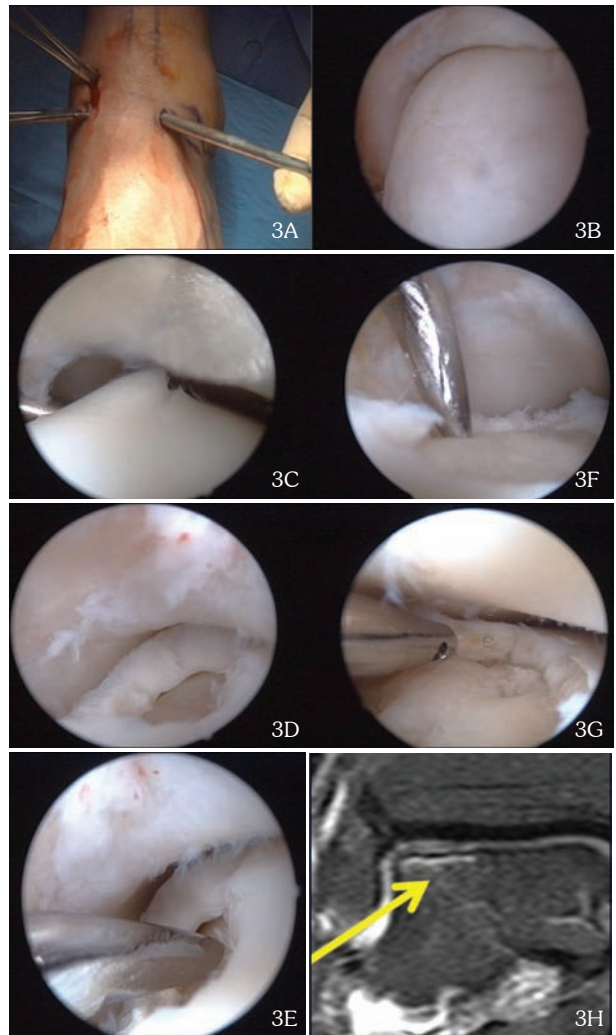
4. "Resection" - Rezeksiyon: İnterpozisyon artroplastisi yapılarak veya yapılmayarak hasarlı eklem çıkartılmasını amaçlar.

Eğer kıkırdak hasarı bu dört amaca yönelik tedavi yöntemleri ile tedavi edilemiyorsa son seçenek olarak artroplastisi ve kısıtlı endikasyonlarda ve özellikle küçük eklemlerde artrodez düşünülür.

Cerrahi tedaviler artroskopik veya açık olarak yapılabilir. Artroskopik yöntem ile lavaj, kondral traşlama, debridman, mikrokırık, abrazyon ve kondroplastisi gibi tedavi seçenekleri, uygun endikasyonlu hastalarda başarıyla uygulanmaktadır (9,10) (Resim 2). Cerrahi tedavi alternatiflerini klasik uygulamalar ve güncel araştırılmakta olan yöntemler şeklinde sıralandırabiliriz. Geleneksel yöntemler biyolojik döngüyü içeren eklem artroskopik debridmanını, kemik iliği uyarma tekniklerini, osteokondral transplantasyon yöntemlerini (otolog ve allogreft) ve periosteal ve perikondriyal doku uygulamalarını içermektedir. Daha önceki çalışmalarımız dejenerasyon eklem diklofenak ve kolşisin ile yıkanmasının kıkırdak doku proliferasyonunda anlamlı artış sağladığını göstermektedir (11). Artroskopik debridman ve lavaj özellikle erken dönem kıkırdak lezyonlarının semptomatik tedavisinde başarılıdır. Subkondral kemiğin geçildikten sonra, kemik iliğindeki kök hücrelerin ve sitokinlerin lezyona ulaştırılmasıyla iyileşmenin sağlanmasını amaçlayan mikrodilleme, abrazyon artroplastisi ve mikrokırık gibi teknikler uygulanmaktadır. Dilleme ve abrazyon kondroplastisi düşük başarı oranları nedeniyle günümüzde pek kullanılmasa da mikrokırık sıkça uygulanan bir yöntemdir (12). Ucuz olması, kemik nekrozu yaratmaması, kemik iliği kök hücreleri ve gerekli sitokinlerin lezyona ulaşmasını sağlamasıyla iyileşme cevabını oluşturması, artroskopik ve tek aşamalı olarak kolay uygulanabilir olması mikrokırık yönteminin avantajlarıdır, ancak genç yaşlar bu konuda daha tercih edilmelidir (Resim 3). Fakat iyileşme fibröz kıkırdak ile olduğu için (bugünkü bilgilerimize göre), semptomatik iyileşme sağlayabilse de ideal tedavi yöntemi olarak görülmemektedir. Mozaikplastisi; otolog osteokondral transplantasyonda eklem yük binmeyen yerinden elde edilen silindirik, multipl osteokondral greftler ile kıkırdak lezyonun doldurulması işlemidir ve başarıyla uygulanan bir tekniktir (13). Ucuz ve etkin olması ile birlikte kullanılan osteokondral tıkaçların lezyon yerinde iyi bir vertikal fiksasyon ile hızlı iyileşme sağlaması bu tekniğin artıları arasında sayılabilir. Dezavantajları olarak ise; donör saha morbiditesi, düzgün eklem yüzeyinin sağlanamaması, büyük defektlerde kullanımının kısıtlı olması, sağlam doku ile zayıf entegrasyon, osteokondral tıkaçların yüzeyel kısımlarında ve kenarlarında kıkırdak hücre ölümünün fazla olması, greftin çökmesi ve subkondral kist oluşumu sıralanabilir.

Günümüzde mozaikplastisi uygulaması için ideal endikasyon, 2.5 cm'den küçük tam kat lezyonu olan genç ve orta yaş hastalar olarak tariflenmiştir. Mozaikplastisi ile tedavi edilemeyecek kadar büyük lezyonlarda ve daha önceden başarısız olmuş tedavi yöntemlerinden sonra ise taze veya donmuş allogreftler kullanılarak osteokondral transplantasyon uygulanabilir (14). Bunlara ilaveten periostun kambiyum tabakasında kondroprogenitör hücrelerin bulunmasından dolayı, kıkırdak lezyonlarının tedavisi ile ilgili hem deneysel hem de insan çalışmalarında periosteal ve perikondriyal doku ve greftleme teknikleri kullanılabilmektedir. Periosteum günümüzde klinikte kondrosit hücre kaynağı olarak veya otolog

Resim 3- Talusta osteokondral lezyonun artroskopik debridman ve mikrokırık yöntemi ile tedavisi (3a. Ayak bileği artroskopi portalleri, 3b. Medial tibial talar köşe, 3c. Kıkırdak lezyonunun bulunduğu bölge, 3d. Lezyonun ortaya çıkarılması, 3e-3f. Mikrokırık uygulaması, 3g. Talustaki son görüntü, 3h. Post-op 1.5 yılda iyileşmiş lateral tibial köşe osteokondral lezyonu görüntüsü)





kondrosit implantasyonunda greftleme amaçlı kullanılabilir. Güneş ve ark.ları, tam kat kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde periosteum transplantasyonunun mikrokirik ile kombine kullanımının başarılı sonuçlarını bildirmişlerdir (15).

Popüler uygulama alanı bulan hücre transplantasyonu yöntemlerinden otolog kondrosit implantasyonlarının orjinal tekniği olan birinci kuşak otolog kondrosit implantasyonunda iki cerrahi gerekliliği vardır. İlk cerrahide, etkilenen eklem yük binmeyen alanlarından artroskopik olarak alınan kırıkdağ otogreftlerden kondrositler ayrıştırılarak elde edilir. Bu kondrositlerin 3 veya 5 haftalık bir kültür sonucunda sayıları artırılarak bir hücre çözeltisi oluşturulur. Başka bir ikinci bir açık cerrahide, bu hücre çözeltisi lezyona enjekte edilir ve üzerine periost veya yapay kollajen zar dikilir. Sonuçta hiyalin kırıkdağ benzeri doku ile iyileşme sağlanmaktadır. Kondrosit transplantasyonu allojenik veya otojen kaynaklı kondrositler ile yapılabilir. Tam kat kırıkdağ lezyonlarının kollajen jel içerisine gömülmüş allojenik kondrositlerin implantasyonu ile fonksiyonel olarak yeterli hiyalin benzeri kırıkdağ doku ile tedavisi mümkün olsa da allojenik insan kırıkdağının bulunması zordur. Ayrıca immünolojik reaksiyon ve sonrasında gelişebilecek yapısal bozulma riski mevcuttur. Otolog kondrosit implantasyonu genel olarak, 2 cm²'den daha büyük, ICRS evre III ve IV lezyonları olan 15 ve 55 yaşları arasında post-op. rehabilitasyon protokollerine mükemmel uyum gösterebilecek yüksek beklentili hastalarda endikedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan iki teknik olan, otolog kondrosit implantasyonu ile mozaikplastinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda benzer klinik sonuçlar ile karşılaşılmıştır (16). Ayrıca bu tekniğin kendine göre daha basit ve ucuz bir teknik olan mikrokirik ile karşılaştırmalı 2 yıllık takipli bir çalışmada da, makroskopik ve histolojik sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (17). Kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan birinci kuşak otolog kondrosit implantasyonunun önemli dezavantajlarından biri olan, uygulama sonrasında yük verme sonucunda çözelti içinde yerleştirilen kondrositlerin lezyondan kaçışını önlemek, ikinci açık cerrahi gerekliliği, ikinci cerrahide artrotomi gerekliliği, eklem sertliği, artrofibrozis, periosteal hipertrofi, donör saha morbiditesi gibi sorunları ortadan kaldırmak için ikinci, üçüncü ve hatta dördüncü kuşak teknikler geliştirilmiştir (18-20). Gelişmiş ikinci kuşak tekniklerde, doku mühendisliği teknikleri kullanılarak matriks veya skafold üretimi ve hücre kaynağı olarak kondrositler veya kondrositlere alternatif olarak mezenşimal kök hücrelerin kullanımını ortaya konulmakta, implantasyon öncesi kültür sürecinde hücreleri desteklemek ve implantasyon sonrası iyileşme süresince hücrelerin lezyondan kaçışını önlemek amaçlı olarak hücreler, skafold içerisine yerleştirilmektedir. İkinci kuşak tekniklerinin klinik sonuçlarının birinci kuşağa göre benzer veya biraz daha iyi olduğu görülmekte-

dir. Üçüncü kuşak teknikler, kondroindüktif (kırıkdağ farklılaşmasını ve oluşumunu uyaran) veya kondrokondüktif (kırıkdağın ve destek dokuların büyümesi için bir skafold oluşumu sağlayan) matrikslerin, allojenik veya fetal kök hücrelerin tek aşamada kullanımını içeren yöntemleri içermektedirler. Fakat henüz klinik kullanım için FDA onayları bulunmamaktadır. Dördüncü kuşak kırıkdağ tamir teknikleri ise, farklı dokulardan elde edilen kök hücrelerin kullanımı, doku mühendisliği ve gen tedavisi yöntemlerini içerir. Son yıllarda tıpta giderek artan şekilde uygulama alanları bulan doku mühendisliği; biyolojik, kimyasal ve mühendislik prensipleri uygulanarak, biyomateryaller, hücreler ve biyolojik faktörler kullanılmasıyla yaşayan dokuların tamiri, restorasyonu ve yeniden oluşturulması olarak tanımlanabilir. 4 farklı şekilde kullanımı mevcuttur: Otolog kondrosit implantasyonunda olduğu gibi kondrositlerin in-vitro kültür sonrasında transplantasyonu, defektif yere biyolojik faktörlerin yerleştirilmesi, nanoteknoloji kullanılarak yeni kırıkdağ dokunun büyümesini stimüle eden üç boyutlu poröz skafoldların kullanımı ve son olarak skafold, hücreler ve büyüme faktörlerinin kombine kullanımı dikkat çekmektedir. Bu tekniklerin etkinliklerinin gösterilmesi için randomize, kontrollü çalışmalar yapılması ve maliyetlerinin azaltılması yönünde gerekli çabanın gösterilmesi uygun olacaktır.

Kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde hücre kaynağı olarak kondrositlere alternatif olarak, kırıkdağ, kemik, kas, tendon ve yağ dokusu gibi birçok farklı dokuya farklılaşma kapasitesi olan plöripotent mezenşimal kök hücreler kullanılabilirler. Bu dokular arasında vücuttaki kondrogenetik ve kırıkdağ dokuya farklılaşma özelliği en fazla olan sinoviyal dokunun proliferasyon yeteneğinin çok fazla olması, eklem kırıkdağına en yakın doku olması sebebiyle avantajları oldukça fazladır. Bilge ve ark.larının yaptığı çalışmada sinoviyal dokunun kondrosit proliferasyonu için uygun bir in-vivo kültür ortamı olduğu gösterilmiş, kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde ucuz, biyolojik, artroskopik olarak uygulanabilecek minimal invaziv bir yöntem fikri ortaya atılmıştır (1).

Kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde gelecekte çok önemli rolü olacak olan doku mühendisliği teknikleri ve gen tedavileri ile ilgili çalışmalar hızla sürmektedir. Gen tedavisi, viral veya viral olmayan vektörler kullanılarak özel genlerin eklem içerisine doğrudan in-vivo veya dolaylı ex-vivo şekillerde yerleştirilmesini içerir (21). Doğrudan in-vivo yaklaşım, vektörün doğrudan eklem boşluğuna yerleştirilmesi ile olurken; ex-vivo yaklaşımda, vücut dışında genetik yapısı değiştirilmiş hücrelerin vücuda yeniden transplantasyonu vardır. Eklem kırıkdağının yeniden oluşumunu arttırmak için, terapötik proteinleri kodlayan genler sinoviyal dokuya, kondrositlere, mezenşimal kök hücrelere veya doğrudan kırıkdağ lezyonuna, vektör ile veya intraartiküler olarak yerleştirilebilir. BMP-2, BMP-7, IGF-1, TGF- β , FGF gibi kondro-



genetik faktörlerin hepsi, tamir dokusundaki kıkırdak hücre proliferasyonunu, dayanıklılığını, hücre dışı matris yapısını arttırlar ve fibröz kıkırdaktan hiyalin kıkırdağa dönüşümü arttırarak defektin daha kaliteli bir dokuyla doldurulmasını sağlarlar (22). Trombositlerin büyüme faktörlerinden zengin olduğu, in-vitro kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı ve kıkırdak lezyonlarının tamirinde önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır (23). Bu sürecin sonunda bu genler, kondrojenetik büyüme faktörlerinin sentezini, sinoviyal enfeksiyonun durdurulmasını ve kıkırdak yıkımının inhibisyonunu sağlamış olmaktadır. İnsanlarda kıkırdak lezyonlarının gen tedavisi ile ilgili çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir.

Son beş yıl içinde dikkat çekmeye başlayan, özellikle 50-60 yaş sınırında yüzey artroplastisi yani "Hemicap" uygulamaları biyolojik yaklaşım-protez cerrahisi arasında yer alacak endikasyonlarda gündem konusu olmaya başlamıştır (10). Özellikle sportif hayatın devamında ve kısa sürede fonksiyonel yaşama dönmede önemli artıları olan bu uygulamanın önümüzdeki yıllarda, doğru seçilen hastalarda tercih edilecektir.

Sonuç olarak; kıkırdak lezyonlarında ideal tedavi yönteminin sonucunda histolojik, fonksiyonel ve biyomekanik olarak orijinal hiyalin kıkırdak ile iyileşmenin sağlanması ve sağlam kıkırdak dokusuna entegrasyonu amaçlanır. Kıkırdak lezyonlarında uygulanan tedavi yöntemlerinin çoğunda kısa dönem sonuçlar yüz güldürücü olsa da, uzun dönem takiplerinde, ideal hiyalin kıkırdak ile iyileşme sağlanamamaktadır. Orijinal eklem kıkırdağına göre biyolojik ve biyomekanik olarak daha zayıf olan fibröz kıkırdak veya fibröz-hiyalin karışımı kıkırdak doku ile iyileşme olmaktadır. Kıkırdak tamirinde henüz ideal tedavi yöntemine ulaşamamış olsa da çok yaklaşmıştır. Sinovyal hücrelerin mezenşimal kök hücreler kadar kondrojenetik özelliğe sahip olduğunun in-vivo olarak gösterilmesi, sinovyal dokunun doğal tamir cevabını artırarak, orijinal hiyalin kıkırdak ile aynı biyokimyasal, biyomekanik ve biyolojik özellikler taşıyan kıkırdak üretimini sağlayabileceğini düşündürmektedir. In-vitro ortamda üretilen kıkırdak dokunun yerine, canlılığın kendi vücudunun sinoviyal dokusu içerisinde oluşturduğu kıkırdak dokunun kullanılması hem ucuz, hem de kolay uygulanabilecek bir biyolojik tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Kim bilir, William Hunter'ın kıkırdak lezyonları literatüründe adeta bir slogan haline gelmiş söz de yakın gelecekte artık geçerliliğini yitirebilir. Kıkırdak tamirinin gelecekte biyolojik destek ve cerrahi yolla çözümleneceğini belirtmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilge O, Doral MN, Atesok K, et al. The effects of the synovium on chondrocyte growth: an experimental study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011 Feb;3. (PMD:21290114).
2. Hunter W. Of the structure and diseases of articular cartilages. 1743. *Clin Orthop Relat Res* 1995 Aug;(317):3-6.
3. Doral MN, Dönmez G, Atay OA, et al. Dejeneratif eklem hastalıkları TOTBİD Dergisi 2007;6:56-65.
4. 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;331:889-95.
5. Buckwalter JA, Mow VC, Hunziker EB. Concepts of Cartilage Repair In Osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Goldberg VM, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA (Eds). *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/surgical Management*. 3rd edition, WB Saunders Publishers, Philadelphia, PA, Chap 5, 2001, pp 101-14
6. Wakitani S, Kawaguchi A, Tokuhara Y, Takaoka K. Present status and future direction for articular cartilage repair. *J Bone Miner Metab* 2008;26:115-22.
7. Ochi M, Uchio Y, Tobita M, Kuriwaka M. Current concepts in tissue engineering technique for repair of cartilage defect. *Artif Organs* 2001;25:172-9.
8. O'Driscoll SW. The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1795-812.
9. Doral MN, Bozkurt M, Atay OA, Tetik O. Other arthroscopic procedures for the treatment of chondral injuries of the knee joint. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(Suppl 2):93-7.
10. Cannon A, Stolley M, Wolf B, Amendola A. Patel-femoral resurfacing arthroplasty: literature review and description of a novel technique. *Iowa Orthop J* 2008;28:42-8.
11. Tetik O, Doral MN, Atay AO, Leblebicioglu G. Influence of irrigation solutions combined with colchicine and diclofenac sodium on articular cartilage in a rat model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12:503-9.
12. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391(Suppl 1):362-9.
13. Hangody L, Rathonyi GK, Duska Z, Vasarhelyi G, Fules P, Modis L. Autologous osteochondral mosaicplasty. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:65-72.



14. Özenci AM, Gür S, Aydın AT. Osteochondral allograft transplantation in the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(Suppl 2):87-92.
15. Güneş T, Sen C, Erdem M, Köseoğlu RD, Filiz NO. Combination of microfracture and periosteal transplantation techniques for the treatment of full-thickness cartilage defects. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40:315-23.
16. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, et al. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:223-30.
17. Knutsen G, Engelbretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomised trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:455-64.
18. Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:610-9.
19. Hettrich CM, Crawford D, Rodeo SA. Cartilage repair: third-generation cell-based technologies-basic science, surgical techniques, clinical outcomes. *Sports Med Arthrosc* 2008;16:230-5.
20. Kessler MW, Ackerman G, Dines JS, Grande D. Emerging technologies and fourth generation issues in cartilage repair. *Sports Med Arthrosc* 2008;16:246-54.
21. Steinert AF, Nöth U, Tuan RS. Concepts in gene therapy for cartilage repair. *Injury* 2008;39:97-113.
22. Nixon AJ, Goodrich LR, Scimeca MS, et al. Gene therapy in musculoskeletal repair. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:310-27.
23. Garcia-Alvarez F, Castiella T, Grasa JM. Autologous platelets and articular surface repair in an experimental model. *J Orthop Sci* 2005;10:237-9.