

Transplantacija hondrocita u liječenju hrskavice

Videc, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:584692>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Videc

**Transplantacija hondrocita u liječenju
hrskavice**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Mislava Jelića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ACT – autologna transplantacija hondrocita (engl. autologous chondrocyte transplantation)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

CAIS – implantacija hrskavičnog autotransplantata (engl. Cartilage Autograft Implantation System)

CPM – kontinuirani pasivni pokret (engl. continuous passive motion)

EQ-VAS – EuroQol Visual Analogue Scale

ICRS – International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society

IKDC – International Knee Documentation Committee

MACI – matriksom inducirana autologna implantacija hondrocita (engl. matrix-induced autologous chondrocyte implantation)

MOCART – Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue

MR – magnetska rezonancija

OAT – transplantacija svježeg koštano-hrskavičnog tkiva (engl. osteochondral allograft transplantation)

OATS – transfer osteohondralnog autotransplantata (engl. osteochondral autograft transfer system)

RTG - rendgenogram

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ZGLOBNA HRSKAVICA	3
2.1. STRUKTURA I FUNKCIJA ZGLOBNE HRSKAVICE	3
2.2. KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA ZGLOBNE HRSKAVICE	4
3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA.....	5
4. LIJEČENJE OŠTEĆENJA HRSKAVICE	6
5. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU HONDROCITA	8
6. OPERACIJSKA TEHNIKA	9
6.1. PRVA GENERACIJA	9
6.2. DRUGA GENERACIJA	10
6.3. TREĆA GENERACIJA	11
6.4. ČETVRTA GENERACIJA	12
7. POSLIJEOPERACIJSKA REHABILITACIJA	14
8. KOMPLIKACIJE.....	16
9. REZULTATI OPERACIJE	17
10. ZAKLJUČAK.....	19
11. ZAHVALE	20
12. ŽIVOTOPIS	21
13. LITERATURA	22

SAŽETAK

Transplantacija hondrocita u liječenju hrskavice

Karlo Videc

Hrskavica prekriva površine kostiju u zglobu i ima ključnu ulogu u funkciji zgloba. Tvore ju izvanstanični matriks i stanice koje se nazivaju hondrociti. Oštećenja hrskavice imaju vrlo malu sposobnost cijeljenja i zbog toga mogu dovesti do značajnog morbiditeta. Iako su vrlo česta, sve do kraja prošlog stoljeća njihovo liječenje nije pružalo dobre dugoročne rezultate. Metode koje potiču regeneraciju hrskavice su stoga vrlo atraktivne, budući da mlađim pacijentima omogućuju povratak prijašnjim aktivnostima i sprječavaju razvoj osteoartritis. Metoda autologne transplantacije hondrocita danas ima važnu ulogu u liječenju žarišnih oštećenja hrskavice visokog stupnja. U ovoj metodi, mali uzorak zdrave hrskavice se artroskopijski uzima iz područja pod manjim opterećenjem i šalje u laboratorij na obradu. Izolirani hondrociti se umnožavaju u staničnoj kulturi. Nakon što se dobije dovoljna količina stanica, pacijentu se u drugom zahvatu autologni hondrociti implantiraju u područje oštećenja. Prednost je korištenje pacijentovih vlastitih stanica, što dovodi do smanjenog rizika za odbacivanje transplantata, dok su nedostaci dugotrajna rehabilitacija i visoka cijena, zbog čega su zahtjevi za njezinom učinkovitosti mnogo veći nego kod korištenja jednostavnijih zahvata, poput mikrofraktura. Temeljem novih spoznaja, tijekom vremena razvijene su različite modifikacije ove metode, s ciljem smanjenja komplikacija i povećanja uspješnosti zahvata. Mnoga istraživanja potvrdila su uspješnost i dugoročne rezultate autologne transplantacije hondrocita.

SUMMARY

Chondrocyte transplantation in cartilage regeneration

Karlo Videc

Articular cartilage covers the bone surfaces in the joint and plays a key role in joint function. It is made up of an extracellular matrix and cells called chondrocytes. Cartilage damage has very limited capacity of healing and can therefore lead to significant morbidity. Although very common, until the end of the last century their treatment did not provide good long-term results. Methods that stimulate cartilage regeneration are therefore very attractive, as they allow younger patients to return to previous activities and prevent the development of osteoarthritis. The method of autologous chondrocyte transplantation today plays an important role in the treatment of focal high-grade chondral defects. In this method, a small sample of healthy cartilage is taken from the area under less load by arthroscopy and sent to the laboratory for processing. The isolated chondrocytes are expanded in cell culture. After a sufficient amount of cells is obtained, autologous chondrocytes are implanted into the defect in the second procedure. The advantage is the use of the patient's own cells, which reduces the risk of transplant rejection, while the disadvantages are long rehabilitation duration and high cost, which makes the requirements for its effectiveness much higher than when using simpler procedures, such as microfracture. Based on new findings, various modifications of this method have been developed over time, with the aim of reducing complications and increasing the success of the procedure. Many studies have confirmed the success and long-term results of autologous chondrocyte transplantation.

1. UVOD

Jedinstvena svojstva zglobne hrskavice omogućuju bezbolne pokrete u zglobovima. Oštećenje može dovesti do smanjenja pokretljivosti i pojave boli tijekom i nakon aktivnosti (1). Zbog ograničenog kapaciteta za regeneraciju, ako se ne liječi, može dovesti do ranijeg razvoja osteoartritisa (2,3).

Nije moguće točno odrediti učestalost oštećenja zglobne hrskavice zbog čestog zanemarivanja i poteškoća u postavljanju dijagnoze. Međutim, određene studije su pokazale visoku učestalost među pacijentima koji su iz različitih razloga pristupili artroskopiji koljena (1). Prema studijama 60-63% pacijenata podvrgnutih artroskopiji imalo je oštećenja hrskavice (4-6). Od toga su oko 67% činila žarišna oštećenja hrskavice. U dobnoj skupini do 40 godina pronađeno je 7% pacijenata koji su potencijalni kandidati za operacijsko liječenje, a u dobnoj skupini do 50 godina njih 9% (6).

U mladih, sportski aktivnih ljudi najčešća oštećenja hrskavice su žarišna, gdje je oštećenje okruženo zdravom okolnom hrskavicom. Uzroci žarišnih oštećenja zglobne hrskavice mogu biti ozljeda, osteohondritis disekans ili osteonekroza. Ozljeda, koja je obično uzrokovana sportskom ozljedom ili nesrećom, najčešći je uzrok. Pritom dolazi do nastanka stres fraktura koje ponekad mogu zahvaćati i subhondralnu kost. Osteohondritis disekans nastaje u većini slučajeva zbog ponavljajućih mikrotraumi na kondilima femura.

Oštećenja hrskavice i dalje predstavljaju izazov u liječenju i odabir načina liječenja često je problematičan. Danas se primjenjuje širok raspon terapijskih metoda, od konzervativnih mjera do operativnih zahvata (7). Jedna od metoda operacijskog liječenja je autologna transplantacija hondrocita (ACT) koju su prvi predstavili Brittberg i suradnici 1994. godine

(2). Od tada, ACT zauzima važnu ulogu u liječenju oštećenja zglobne hrskavice. Primjenom autoloških hondrocita nastoji se nadomjestiti oštećenje hrskavice tkivom koje nalikuje normalnoj hijalinoj hrskavici zgloba i na taj način povratiti izdržljivost i funkciju zgloba (8).

Cilj ovog preglednog rada je iznijeti suvremene spoznaje o liječenju oštećenja hrskavice transplantacijom autoloških hondrocita.

2. ZGLOBNA HRSKAVICA

2.1. STRUKTURA I FUNKCIJA ZGLOBNE HRSKAVICE

Zglobna hrskavica je hijalina hrskavica čija glavna funkcija je osigurati glatku površinu za zglobnu artikulaciju i omogućiti prijenos opterećenja s niskim koeficijentom trenja. Građena je od izvanstaničnog matriksa i hondrocita (9). Izvanstanični matriks većim dijelom se sastoji od vode (65-80%), kolagena (10-20%) i proteoglikana. U manjim količinama mogu se naći nekolageni proteini, glikoproteini, lipidi i fosfolipidi. Sastav hrskavice omogućuje deformaciju hrskavice pri opterećenju i pružanje otpora vučnim i tlačnim silama (9,10).

Hondrociti su visoko specijalizirane, metabolički aktivne stanice koje imaju jedinstvenu ulogu u stvaranju, održavanju i reparaciji izvanstaničnog matriksa. Potiču od mezenhimalnih matičnih stanica i različitog su oblika i veličine u pojedinim anatomskim regijama hrskavice. Ukupno čine oko 2% volumena hrskavice (9). Hondrociti imaju ograničenu sposobnost replikacije i njihovo preživljenje ovisi o optimalnom kemijskom i mehaničkom okruženju, ali funkcija im je održana u uvjetima niske koncentracije kisika (9,11). Izvanstanični matriks štiti ih od oštećenja biomehaničkim silama.

Zglobna hrskavica ne sadrži živce, krvne ni limfne žile i ima ograničeni kapacitet za cijeljenje i reparaciju. Hranjive tvari prima difuzijom iz sinovijalne tekućine (9).

Sastoji se od četiri sloja: površinski, prijelazni, radijalni i kalcificirani sloj. Svaki sloj ima tri regije: pericelularnu, teritorijalnu i interteritorijalnu regiju (10).

2.2. KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA ZGLOBNE HRSKAVICE

Kako bi se opisala oštećenja hrskavice i olakšala komunikacija između ortopeda postoji potreba za korištenjem klasifikacijskih sustava. Definiranje težine oštećenja važno je i zbog odabira metode liječenja (12). Za klasifikaciju oštećenja zglobne hrskavice najčešće se koriste Outerbridge i International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS) klasifikacija. Outerbridge klasifikacija dijeli oštećenja hrskavice na stupnjeve 0-4 na temelju vizualizacije zgloba artroskopijom ili otvorenom metodom kako slijedi:

Stupanj 0 - zdrava hrskavica

Stupanj 1 - omekšanje ili oteklina hrskavice

Stupanj 2 - fragmentacija i napuknuće promjera manjeg od 1,25 cm

Stupanj 3 - fragmentacija i napuknuće promjera većeg od 1,25 cm

Stupanj 4 - erozija zglobne hrskavice do subhondralne kosti (13)

ICRS klasifikacija dijeli oštećenja hrskavice na temelju dubine oštećenja hrskavice na stupnjeve 0-4:

Stupanj 0 - zdrava hrskavica

Stupanj 1 - površinsko oštećenje

Stupanj 2 - oštećenje koje zahvaća manje od 50% debljine hrskavice

Stupanj 3 - oštećenje koje zahvaća više od 50% debljine hrskavice

Stupanj 4 - oštećenje koje zahvaća subhondralnu kost (14)

3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Rana i točna dijagnoza ključna je u liječenju oštećenja zglobne hrskavice i dovodi do boljeg ishoda bolesti (15). U postavljanju dijagnoze potreban je fizikalni pregled, radiološke pretrage i artroskopija (16). Oštećenja hrskavice mogu se očitovati bolovima koji se pojačavaju pri aktivnosti, oticanjem i smanjenom funkcijom zgloba (17).

Fizikalnim pregledom ispitujemo bolesnikov hod i usmjerenje donjih ekstremiteta. Potrebno je procijeniti opseg pokreta u kuku, koljenu i gležnju i provjeriti postojanje izljeva. Uvijek treba pregledati postoje li znakovi krvarenja u zglob, nestabilnost ligamenata, iščašenje patele ili loše usmjerenje donjih ekstremiteta, budući da su često udruženi s oštećenjima hrskavice. Mehanički simptomi nisu uvijek prisutni i mogu se preklapati s testovima kojima se ispituju menisci. Također, potrebno je odrediti indeks tjelesne mase (BMI) jer je dokazano da je povezan s ishodom nakon operacije (18).

Rendgenogram (RTG) ne prikazuje oštećenja hrskavice dovoljno dobro, ali je važan u otkrivanju znakova osteoartritisa. Radiološka metoda izbora je magnetska rezonancija (MR). Iako konvencionalni MR omogućuje precizno dijagnosticiranje umjerenih i teških oštećenja hrskavice, razvijene su novije tehnike za snimanje sastavnih dijelova hrskavice kako bi se omogućilo otkrivanje ranih oštećenja hrskavice (15). MR često podcjenjuje veličinu oštećenja hrskavice, zbog čega bi se prije operacije trebale razmotriti metode liječenja koje se primjenjuju za veća oštećenja (19).

Artroskopija omogućuje direktnu vizualizaciju oštećenja hrskavice i određivanje stupnja oštećenja (15).

4. LIJEČENJE OŠTEĆENJA HRSKAVICE

Cilj liječenja oštećenja hrskavice je smanjenje boli i poboljšanje funkcije zgloba te prevencija nastanka osteoartritisa. Odabir metode liječenja temelji se na bolesnikovoj razini fizičke aktivnosti, dobi, uzroku i veličini oštećenja te na prisutnosti pridruženih oštećenja. Liječenje može biti konzervativno ili operacijski (20).

Konzervativno liječenje smanjuje simptome, ali ne sprječava progresiju bolesti. Primjenjuje se prije operativnog zahvata i u slučajevima kod kojih je rizik operacije veći od moguće koristi. Konzervativno liječenje uključuje primjenu nesteroidnih antireumatika, fizikalne terapije, intraartikularne injekcije kortikosteroida ili hijaluronske kiseline, hondroprotektivnih tvari (16,20).

Operacijsko liječenje primjenjuje se u svrhu smanjenja simptoma i sprječavanja nastanka degenerativnih promjena. Primjenjuje se nekoliko vrsta operativnih zahvata među kojima se mogu istaknuti artroskopska lavaža i debridman, mikrofrakture, ACT, transfer osteohondralnog autotransplantata (OATS) i transplantacija svježeg koštano-hrskavičnog tkiva (OAT) (20).

Artroskopska lavaža ispire upalne medijatore, odlomljenu hrskavicu i ostatke kolagena unutar zgloba. Debridman uklanja fragmente i rubove hrskavice koji mehanički izazivaju simptome (7).

Mikrofrakture su zahvat kojim se stvaraju male frakture subhondralne kosti. Nastali kanali između oštećenja hrskavice i koštane srži se ispunjavaju ugruškom („superclot“) koji se sastoji od multipotentnih mezenhimalnih matičnih stanica. Diferencijacijom nastaje tkivo

nalik na hrskavicu. Novonastalo fibrokartilaginozno tkivo je manje otporno od hijaline hrskavice zbog čega je poboljšanje funkcije relativno kratkotrajno (10,21).

ACT je metoda koja uključuje prikupljanje malih dijelova pacijentove vlastite hrskavice, nakon koje slijedi razmnožavanje hondrocita u laboratoriju i njihova implantacija na mjesto oštećenja (21).

OATS je metoda koja koristi zrelu hijalinu hrskavicu, ali nije primjerena za oštećenja veća od 2,5 cm² zbog ograničenja u veličini donorske hrskavice. OAT se može primjenjivati kod većih oštećenja hrskavice i oštećenja podležće kosti, a izvodi se u jednom zahvatu. Prikuplja se s odgovarajućeg donorskog mjesta kako bi se stvorila glatka kontura (22).

Za pacijente s niskom razinom tjelesne aktivnosti metoda izbora je artroskopski debridman, neovisno o veličini oštećenja. Mikrofrakture i OATS primjenjuju se kod oštećenja veličine 1-2 cm². Prva linija liječenja za oštećenja veća od 2 cm² je ACT. Oštećenja veća od 10 cm² liječe se primjenom OAT metode (20).

5. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU HONDROCITA

ACT je indiciran za simptomatska oštećenja hrskavice visokog stupnja (Outerbridge stupanj III ili IV) u tjelesno aktivnih osoba koje su premlade za artroplastiku. Uspješno se primjenjuje u liječenju izoliranih, višestrukih i priljubljenih („kissing“) oštećenja (23). Metoda je izbora za oštećenja kondila femura, trohleje i patele površine 2-10 cm², a može biti uspješno primijenjena za oštećenja veličine 1-12 cm² (23,24). Preduvjeti za uspješan ishod transplantacije hondrocita uključuju ispravno usmjerenje donjih ekstremiteta, stabilnost ligamenata i adekvatan opseg pokreta. U slučaju pridružene patologije koljena može biti indiciran korektivni zahvat koji se može izvesti istovremeno s transplantacijom (23). Pacijenti dobi do 55 godina su kandidati za operaciju, iako je zahvat moguć i kod starijih od 55 koji su fiziološki mladi (24).

Apsolutne kontraindikacije uključuju uznapredovali osteoartritis, upalne artropatije i infekcije u području zgloba. Također, pacijenti koji se ne mogu pridržavati protokola postoperativne rehabilitacije ne bi trebali biti liječeni ovom metodom. BMI veći od 30 kg/m² je relativna kontraindikacija jer je kod tih pacijenata ishod operacije lošiji (23).

6. OPERACIJSKA TEHNIKA

6.1. PRVA GENERACIJA

ACT se izvodi u dva operacijska akta. Započinje se s artroskopskom evaluacijom oštećenja, nakon čega slijedi biopsija hrskavice s gornjeg perifernog ruba medijalnog ili lateralnog kondila femura ili s rubova interkondilarne udubine. S pomoću kirete se uzima 200-300 mg zdrave hrskavice (25). Prikupljaju se svi slojevi hrskavice do kosti, kako bi se dobio reprezentativan uzorak svih slojeva zglobne hrskavice (26). U laboratoriju se iz uzetog uzorka hondrociti enzimski odvoje od izvanstaničnog matriksa. Tijekom 3 do 5 tjedana kultivacije volumen stanica se povećava do kad ne postane dovoljan za ispunjavanje oštećenja.

U fazi implantacije, mjestu oštećenja se pristupa, ovisno o veličini i lokaciji, medijalnom ili lateralnom artrotomijom (25,26). Debridmanom se uklanja oštećeno tkivo do subhondralne kosti i zdrave okolne hrskavice i formira se okrugli ili ovalni oblik oštećenja. Pritom treba paziti da ne dođe do penetracije subhondralne kosti, što bi dovelo do stvaranja fibroartilaginoznog tkiva. Potrebno je da rubovi budu što okomitiji radi lakšeg šivanja (25). U slučaju subhondralne skleroze ili nastanka osteofita u podlozi oštećenja zbog prethodnog liječenja metodom stimulacije koštane srži, učini se debridman do razine native subhondralne kosti. Krvarenje iz subhondralne kosti zaustavlja se kombinacijom trombina i adrenalina. Izmjeri se duljina i širina oštećenja, te se izradi predložak koristeći sterilni papir i sterilni marker (26).

Nakon toga se odvaja dio periosta 2 do 3 cm distalno od hvatišta pes anserinususa. Periost se izrezuje prema predlošku i zatim šiva iznad oštećenja 6-0 vicryl koncem, s unutarnjim slojem okrenutim prema oštećenju (25). Ostavlja se mali otvor u gornjem dijelu oštećenja kroz koji

se unose kultivirani hondrociti, a međuprostor između šavova se zatvara fibrinskim ljepilom koje sprječava prolaz vode. Kroz otvor se pažljivo injicira suspenzija hondrocita od dna prema gore kako bi se osigurala jednakomjerna raspodjela hondrocita. Na kraju se otvor zatvara šavom i fibrinskim ljepilom (20).

Osim mehaničke funkcije, periost ima i biološki učinak na implantirane hondrocite. Dokazano je da periost luči citokine i parakrinim mehanizmom potiče proliferaciju i diferencijaciju hondrocita i na taj način povoljno utječe na regeneraciju (27).

U slučajevima u kojima postoji oštećenje kosti dublje od 8 mm potrebna je transplantacija koštanog tkiva. Kako bi se izbjegli višestruki operativni zahvati, razvijena je ACT „sandwich“ tehnika. Prvo se uklanja subhondralna sklerotična kost do zdrave kosti, a oštećenje se ispunjava transplantacijom koštanog tkiva s područja proksimalne tibije ili ilijačnog grebena. Iznad koštanog transplantata u razini subhondralne kosti se šiva periost s unutarnjim slojem okrenutim prema zglobu. Zatim se drugi list periosta šiva na površini hrskavice s unutarnjim slojem prema oštećenju. Međuprostori se osiguravaju fibrinskim ljepilom. Konačno, suspenzija hondrocita se injicira između dva lista periosta (28).

6.2. DRUGA GENERACIJA

Visoka učestalost komplikacija koje dovode do potrebe za reoperacijom, od kojih je najčešća hipertrofija periosta, potaknula je razvoj novih operativnih tehnika. Umjesto periosta, u drugoj generaciji se u primjenu uvodi kolagen tip I/III membrana proizvedena od svinjskog peritoneuma i kože. Kolagena membrana šiva se jednakom tehnikom kao i periost. Unutar nekoliko mjeseci od implantacije ova membrana se u potpunosti resorbira (29). Njezinom

upotrebom izbjegava se morbiditet donorskog mjesta i značajno smanjuje učestalost reoperacija zbog hipertrofije (29-31).

6.3. TREĆA GENERACIJA

U današnje vrijeme najčešće se primjenjuje ACT treće generacije koji postoji u tri oblika: nosači stanica (engl. cell carriers), implantati zasijani stanicama (engl. cell seeded scaffolds) i 3D agregati hondrocita bez potpornog materijala.

Matriksom inducirana autologna implantacija hondrocita (MACI) tehnika najčešće je korišteni nosač stanica. MACI tehnika primjenjuje kolagen tip I/III membranu koja ima hrapavu stranu na koju se vežu kultivirani hondrociti i glatku stranu koja se okreće prema zglobojnoj šupljini. Prva operacija slična je prvoj i drugoj generaciji, ali se razlikuje implantacija. Nakon pripreme u laboratoriju MACI implantat se dostavlja kirurgu. Oštećenoj hrskavici se pristupa mini-artrotomijom ili artroskopijom. Napravi se debridman do zdrave hrskavice, nakon čega se izmjeri veličina oštećenja i prema predlošku izrezuje implantat. Zatim se MACI implantat postavlja u područje oštećenja i pričvršćuje fibrinskim ljepilom uz pritisak od nekoliko minuta. Ako nije dovoljno pričvršćen, mogu se dodati šavovi (32).

Implantati (scaffolds) izrađeni su od poroznog materijala kroz koji migriraju hondrociti i vežu se na podlogu koja omogućuje interakciju između stanica i matriksa, što potiče rediferencijaciju hondrocita i stvaranje izvanstaničnog matriksa unutar oštećenja hrskavice (33,34). Nakon debridmana, dno oštećenja se prekriva tankim slojem fibrinskog ljepila, poslije čega se postavlja implantat veličine oštećenja. Ponekad je potrebno postaviti više slojeva implantata zbog dubine oštećenja. Površni sloj postavlja se malo ispod površine

hrskavice zbog očekivanog oticanja implantata. Na površinu se dodaje fibrinsko ljepilo. Pasivnim pokretima ekstenzije i fleksije provjerava se stabilnost (33). Implantati koji se najčešće koriste su Hyalograft-C i NOVOCART 3D (35).

Spherox sadrži sferoide, odnosno 3D agregate sferičnog oblika koje formiraju kultivirani hondrociti zajedno s izvanstaničnim matriksom kojeg stvaraju (36,37). Hondrociti su kultivirani u autolognom serumu bez dodatka čimbenika rasta (36). Sferoidi se artroskopski implantiraju u područje oštećenja hrskavice. Nikakav ksenogeni materijal se ne koristi za implantaciju. Budući da prijanjaju na subhondralnu kost i hrskavicu nije potrebno šivanje i fibrinsko ljepilo (37).

6.4. ČETVRTA GENERACIJA

U četvrtoj generaciji ACT-a, hondrociti se transplantiraju odmah nakon izolacije ili se transplantiraju fragmenti hrskavice. Za razliku od prethodnih generacija, sve se izvodi u jednom aktu.

U prvoj tehnici, uzima se uzorak hrskavice i uzorak koštane srži. U operacijskoj sali se, za vrijeme operacije, izoliraju hondrociti i mezenhimalne matične stanice koštane srži. Izolirane stanice se vežu za implantat (scaffold), koji se zatim implantira u područje oštećenja (38). Ovdje se transplantira manji broj stanica, ali interakcija između ova dva tipa stanica dovodi do povećanog stvaranja hrskavičnog tkiva (39).

Implantacija hrskavičnog autotransplantata (CAIS) je metoda u kojoj se artroskopski uzeta hrskavica, uporabom posebno dizajniranog uređaja, mehanički usitni na male fragmente veličine 1 do 2 mm koji se fibrinskim ljepilom vežu na membranu. Područje oštećenja

priprema se kao i u prethodnim generacijama. Nakon implantacije dolazi do migracije hondrocita i stvaranja nove hrskavice (40).

7. POSLIJEOPERACIJSKA REHABILITACIJA

Tijek remodeliranja transplantata utječe na proces rehabilitacije. Može se podijeliti na 4 faze: proliferacijsku, prijelaznu, fazu remodeliranja i fazu sazrijevanja.

Proliferacijska faza traje 4 do 6 tjedana. Obilježena je adhezijom stanica i ispunjavanjem oštećenja tkivom koje je u prvim tjednima tekuće konzistencije, pa stoga ne smiju djelovati sile smicanja. Međutim, poznato je da su pokreti zgloba nužni za difuziju hranjivih tvari do hondrocita. Zato je potrebno što prije započeti s pasivnim pokretima zgloba pomoću uređaja za kontinuirani pasivni pokret (CPM). Preporučuje se 6-8 sati dnevno tijekom 6 tjedana.

Dopušteno je opterećenje od 20% do 25% tjelesne težine uz korištenje štaka (41). Sobni bicikl bez otpora se preporučuje nakon 2 do 3 tjedna (26). Krioterapija se preporučuje radi smanjenja bolova i izljeva u zglobu nakon operacije. Fizikalno terapijske mjere tijekom ove faze usmjerene su na sprječavanje adhezija i vraćanje pune ekstenzije, kao i na jačanje kvadricepsa izometričkim vježbama.

Tijekom prijelazne faze koja traje do 12. tjedna, dolazi do diferencijacije hondrocita i jačanja tkiva koje postaje spužvasto. Rehabilitacija je usmjerena na vraćanje punog opsega pokreta, postepeno povećanje opterećenja i oporavak funkcionalnog hoda (41). Osjet boli na operiranom mjestu služi kao vodič za postepeno povećanje opterećenja na operiranu nogu. Puno opterećenje moguće je između 10. do 12. tjedna (26).

Od 3. do 6. mjeseca odvija se faza remodelacije u kojoj tkivo poprima bolje organiziranu strukturu i postaje čvršće. Cilj rehabilitacije u ovoj fazi je jačanje mišića i povećanje izdržljivosti, uz povratak funkcionalnom treningu (41). Preporučuje se plivanje, korištenje sobnog bicikla i trake za trčanje (26).

U fazi sazrijevanja koja može trajati do 2 ili 3 godine, nastoji se postići puni oporavak i povratak sportu (41). Aktivnosti koje su dopuštene u prvih godinu dana od operacije uključuju hodanje na veće udaljenosti, vožnju biciklom, rolanje, plivanje, planinarenje i skijaško trčanje. Ako nema boli i otekline, a mišićni tonus je normalan, nakon 12 mjeseci se učini MR radi procjene oporavka hrskavice (26). Povratak sportovima kao što su trčanje, tenis, timski sportovi ili borilački sportovi moguć je 12 do 18 mjeseci nakon operacije, što ovisi individualno o pacijentu. Operirana hrskavica mora biti sposobna podnositi napore specifične za sport (42).

8. KOMPLIKACIJE

Učestalost komplikacija nakon ACT-a kreće se od 10% do 30%. Najčešće komplikacije uključuju hipertrofiju transplantata, delaminaciju, poremećenu integraciju transplantata s okolnom zdravom hrskavicom, stvaranje insuficijentne hrskavice i artrofibrozu. Ove komplikacije uzrok su više od 90% potreba za reoperacijom (43). Također, moguća je pojava adhezija, slobodnih zglobnih tijela, hondromalacije, infekcije, duboke venske tromboze. Komplikacije su češće kod primjene prve generacije ACT-a, kao i kod otvorenih zahvata u usporedbi s artroskopskim zahvatima (44).

Hipertrofija transplantata očituje se kao stabilno uzdignuće iznad razine okolne zdrave hrskavice u području oštećenja, najčešće pri uporabi periosta. Liječi se brijanjem (engl. shaving) hrskavice ili parcijalnom resekcijom transplantata. Pacijenti kod kojih se javila hipertrofija mlađi su od prosjeka operiranih.

Delaminacija predstavlja odvajanje slojeva novostvorene hrskavice od subhondralne kosti. Odvojeno hrskavično tkivo potrebno je operacijski otkloniti i zatim odrediti veličinu novonastalog oštećenja. Na temelju toga odabire se najprikladnija metoda liječenja.

Poremećena integracija transplantata s okolnom hrskavicom javlja se najčešće samo u manjim područjima. Kako bi se ostvarila bolja povezanost, često se primjenjuje metoda mikrofraktura.

Insuficijentna hrskavica očituje se kao mekano, slabije otporno tkivo u pojedinim dijelovima. U slučaju da je područje insuficijentne hrskavice manje od 2 cm² može se primijeniti metoda mikrofraktura, dok se kod većih oštećenja može ponoviti ACT procedura. Ovi pacijenti su stariji od prosjeka operiranih (43).

9. REZULTATI OPERACIJE

Harris i suradnici (44) proveli su sustavni pregled u koji su bila uključena 82 istraživanja, čija svrha je bila odrediti učestalost komplikacija i neuspjeha nakon ACT-a. Od ukupnog broja operacija, 5,8% je završilo neuspjehom nakon prosječno 22 mjeseca. Najveći postotak neuspjeha zabilježen je kod prve generacije ACT-a (7,7%), dok je primjenom treće generacije došlo do neuspjeha u samo 0,83% slučajeva.

Istraživanje koje su objavili Peterson i suradnici (45), pokazalo je dobre kliničke i funkcionalne ishode, čak i 10 do 20 godina nakon ACT-a prve generacije. 224 pacijenata je praćeno u prosjeku 12,8 godina. Njih 92% bilo je zadovoljno ishodom i ponovno bi odabrali ACT. Prosječni Lysholm, Tegner-Wallgren i Brittberg-Peterson score je bio poboljšán u odnosu na vrijednosti prije operacije. U istraživanju Ogure i suradnika (46) sudjelovala su 23 pacijenta nakon minimalno 20 godina praćenja. Dobre ili odlične rezultate prijavilo je 93% pacijenata. U 79% pacijenata nije bila potrebna artroplastika niti 20 godina nakon operacije.

McCarthy i suradnici (47) su u istraživanju na skupini od 163 pacijenta dokazali da se na temelju MR snimki učinjenih godinu dana nakon operacije, upotrebom MOCART score-a može procijeniti kratkoročni i dugoročni ishod nakon ACT-a. Biopsija je pokazala da novostvoreno tkivo u 30% slučajeva čini hijalina hrskavica, u 65% slučajeva pronađeno je fibroartilaginozno tkivo, a u 5% vezivno tkivo.

Gomoll i suradnici (29) usporedili su rezultate prve generacije ACT-a unutar kohorte od 300 pacijenata, s rezultatima druge generacije ACT-a unutar kohorte od 101 pacijenta. Druga generacija ACT-a imala je sličan postotak neuspjeha, ali je u značajno manjem broju

slučajeva (5%) bila potrebna reoperacija zbog hipertrofije unutar prve godine, u usporedbi s prvom generacijom ACT-a (25,7%).

Istraživanje Filarda i suradnika (48) pokazalo je dobre i stabilne rezultate u skupini pacijenata liječenih trećom generacijom ACT-a. Tijekom 7 godina je praćen 131 pacijent. IKDC score poboljšao je s 39,6 prije operacije, na 71,9 nakon 12 mjeseci, a dodatno poboljšanje je uslijedilo nakon 24 mjeseca (77,0). EQ-VAS score iznosio je 58,2 prije operacije, a nakon 12 mjeseci porastao je na 80,0. Tegner score pokazao je značajno poboljšanje u razini sportske aktivnosti. Prije operacije je iznosio 1,6, a nakon dvije godine 5,1. Rezultati su ostali stabilni tijekom 7 godina praćenja. Do neuspjeha je došlo u 10,7% slučajeva.

Brittberg i suradnici (49) su u svom istraživanju usporedili MACI metodu i metodu mikrofraktura. Od ukupno 128 pacijenata, MACI metodom je liječeno 65, a metodom mikrofraktura 63 pacijenta. MACI je pokazao značajno bolje rezultate u liječenju simptomatskih oštećenja hrskavice koljena većih od 3 cm².

10. ZAKLJUČAK

Liječenje oštećenja hrskavice još uvijek predstavlja značajan izazov za ortopede. Postoji velik broj metoda liječenja, ali do sada se niti jedna nije pokazala idealnom u obnovi hijaline hrskavice. ACT pokazuje vrlo dobre rezultate u velikom postotku pacijenata, ne samo zbog regeneracije hrskavice, nego i zbog povratka sportu i ostalim intenzivnijim aktivnostima, uz relativno mali broj komplikacija. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja i poboljšanje tehnike, kako bi se usavršilo liječenje hrskavice i omogućila primjena na široj skupini pacijenata.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Mislavu Jeliću na ukazanom trudu i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se i članovima stručnog povjerenstva koji su ovaj diplomski rad pregledali i ocijenili.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, bez čije podrške završetak ovog studija ne bi bio moguć.

12. ŽIVOTOPIS

Karlo Videc rođen je 3.3.1998. godine u Varaždinu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao je u Osnovnoj školi Ivanec. Završio je opću gimnaziju u Srednjoj školi Ivanec s odličnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovao je na državnim natjecanjima iz matematike, fizike i logike. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao je 2016. godine. Tijekom studija najviše interesa je pokazao za kirurške struke i tome se najviše posvetio.

13. LITERATURA

1. Buckwalter, J. A. (1998). Articular Cartilage: Injuries and Potential for Healing. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 28(4), 192–202.
<https://doi.org/10.2519/jospt.1998.28.4.192>
2. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., & Peterson, L. (1994). Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 331(14), 889–895. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311401>
3. Gelber, A. C., Hochberg, M. C., Mead, L. A., Wang, N.-Y., Wigley, F. M., & Klag, M. J. (2000). Joint Injury in Young Adults and Risk for Subsequent Knee and Hip Osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*, 133(5), 321–328.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007>
4. Curl, W. W., Krome, J., Gordon, E. S., Rushing, J., Smith, B. P., & Poehling, G. G. (1997). Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 13(4), 456–460.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(97\)90124-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-8063(97)90124-9)
5. Hjelle, K., Solheim, E., Strand, T., Muri, R., & Brittberg, M. (2002). Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 18(7), 730–734.
<https://doi.org/10.1053/jars.2002.32839>
6. Widuchowski, W., Widuchowski, J., & Trzaska, T. (2007). Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *The Knee*, 14(3), 177–182.
<https://doi.org/10.1016/j.knee.2007.02.001>
7. Falah, M., Nierenberg, G., Soudry, M., Hayden, M., & Volpin, G. (2010). Treatment of articular cartilage lesions of the knee. *International Orthopaedics*, 34(5), 621–630. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-0959-y>
8. Day, J. B., & Gillogly, S. D. (2008). CHAPTER 57 - Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee. In A. H. Gomoll, J. Rihn, B. J. Cole, & J. K. Sekiya (Eds.), *Surgical Techniques of the Shoulder, Elbow, and Knee in Sports Medicine* (pp. 559–566). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3447-6.50059-4>

9. Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461–468.
<https://doi.org/10.1177/1941738109350438>
10. Bhosale, A. M., & Richardson, J. B. (2008). Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *British Medical Bulletin*, 87(1), 77–95.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>
11. Akkiraju, H., & Nohe, A. (2015). Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *Journal of Developmental Biology*, 3(4), 177–192. <https://doi.org/10.3390/jdb3040177>
12. Slattery, C., & Kweon, C. Y. (2018). Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 476(10), 2101–2104. <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000255>
13. Outerbridge, R. E. (1961). THE ETIOLOGY OF CHONDROMALACIA PATELLAE. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 43-B(4), 752–757.
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.43B4.752>
14. Dallich, A. A., Rath, E., Atzmon, R., Radparvar, J. R., Fontana, A., Sharfman, Z., & Amar, E. (2019). Chondral lesions in the hip: a review of relevant anatomy, imaging and treatment modalities. *Journal of Hip Preservation Surgery*, 6(1), 3–15. <https://doi.org/10.1093/jhps/hnz002>
15. Bekkers, J. E. J., Creemers, L. B., Dhert, W. J. A., & Saris, D. B. F. (2010). Diagnostic Modalities for Diseased Articular Cartilage-From Defect to Degeneration: A Review. *Cartilage*, 1(3), 157–164.
<https://doi.org/10.1177/1947603510364539>
16. Banerjee, S., & Sahanand, K. S. (2021). Managing Chondral Lesions: A Literature Review and Evidence-Based Clinical Guidelines. *Indian Journal of Orthopaedics*, 55(2), 252–262. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00355-z>
17. Richter, D. L., Schenck Jr, R. C., Wascher, D. C., & Treme, G. (2016). Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques: A Review of the Literature. *Sports Health*, 8(2), 153–160.
<https://doi.org/10.1177/1941738115611350>
18. Hambly, K., Mithoefer, K., Silvers, H. J., & Mandelbaum, B. R. (2013). Chapter 25 - Autologous Chondrocyte Implantation. In L. Maxey & J. Magnusson (Eds.),

- Rehabilitation for the Postsurgical Orthopedic Patient (Third Edition) (pp. 457–469). Mosby. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07747-7.00025-3>
19. Campbell, A. B., Knopp, M. v, Kolovich, G. P., Wei, W., Jia, G., Siston, R. A., & Flanigan, D. C. (2013). Preoperative MRI Underestimates Articular Cartilage Defect Size Compared With Findings at Arthroscopic Knee Surgery. *The American Journal of Sports Medicine*, 41(3), 590–595. <https://doi.org/10.1177/0363546512472044>
 20. Seo, S.-S., Kim, C.-W., & Jung, D.-W. (2011). Management of focal chondral lesion in the knee joint. *Knee Surgery & Related Research*, 23(4), 185–196. <https://doi.org/10.5792/ksrr.2011.23.4.185>
 21. Medvedeva, E. v, Grebenik, E. A., Gornostaeva, S. N., Telpuhov, V. I., Lychagin, A. v, Timashev, P. S., & Chagin, A. S. (2018). Repair of Damaged Articular Cartilage: Current Approaches and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2366. <https://doi.org/10.3390/ijms19082366>
 22. Dean, C. S., Chahla, J., Serra Cruz, R., & LaPrade, R. F. (2016). Fresh Osteochondral Allograft Transplantation for Treatment of Articular Cartilage Defects of the Knee. *Arthroscopy Techniques*, 5(1), e157–e161. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2015.10.015>
 23. Autologous Chondrocyte Implantation - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Retrieved June 10, 2022, from <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/autologous-chondrocyte-implantation>
 24. Wood, D., & Janes, G. C. (2011). Chapter 9E - Autologous Chondrocyte Implantation: Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI). In M. Brittberg & W. K. Gersoff (Eds.), *Cartilage Surgery* (pp. 161–173). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0878-3.10016-6>
 25. Strauss, E. J., Fonseca, L. E., Shah, M. R., & Youm, T. (2011). Management of focal cartilage defects in the knee: is ACI the answer? *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 69, 63. <https://link.gale.com/apps/doc/A289216174/AONE?u=anon~2f23d50a&sid=googleScholar&xid=b8596a87>

26. Minas, T., Ogura, T., & Bryant, T. (2016). Autologous Chondrocyte Implantation. *JBJS Essential Surgical Techniques*, 6(2), e24–e24. <https://doi.org/10.2106/JBJS.ST.16.00018>
27. Brittberg, M., Sjögren-Jansson, E., Thornemo, M., Faber, B., Tarkowski, A., Peterson, L., & Lindahl, A. (2005). Clonal growth of human articular cartilage and the functional role of the periosteum in chondrogenesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(2), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.10.020>
28. Minas, T., Ogura, T., Headrick, J., & Bryant, T. (2017). Autologous Chondrocyte Implantation “Sandwich” Technique Compared With Autologous Bone Grafting for Deep Osteochondral Lesions in the Knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(2), 322–332. <https://doi.org/10.1177/0363546517738000>
29. Gomoll, A. H., Probst, C., Farr, J., Cole, B. J., & Minas, T. (2009). Use of a Type I/III Bilayer Collagen Membrane Decreases Reoperation Rates for Symptomatic Hypertrophy after Autologous Chondrocyte Implantation. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(1_suppl), 20–23. <https://doi.org/10.1177/0363546509348477>
30. Gooding, C. R., Bartlett, W., Bentley, G., Skinner, J. A., Carrington, R., & Flanagan, A. (2006). A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *The Knee*, 13(3), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2006.02.011>
31. Steinwachs, M., & Kreuz, P. C. (2007). Autologous Chondrocyte Implantation in Chondral Defects of the Knee With a Type I/III Collagen Membrane: A Prospective Study With a 3-Year Follow-up. *Arthroscopy*, 23(4), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2006.12.003>
32. Brittberg, M. (2009). Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair: A Review of the Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation Procedure. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(6), 1259–1271. <https://doi.org/10.1177/0363546509346395>
33. *Aspetar Sports Medicine Journal* - Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair. (n.d.). Retrieved June 22, 2022, from <https://www.aspetar.com/journal/viewarticle.aspx?id=125#.YrMGe3ZByUk>

34. Schulze-Tanzil, G. (2009). Activation and dedifferentiation of chondrocytes: Implications in cartilage injury and repair. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 191(4), 325–338.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aanat.2009.05.003>
35. Binder, H., Hoffman, L., Zak, L., Tiefenboeck, T., Aldrian, S., & Albrecht, C. (2021). Clinical evaluation after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation : a comparison of four different graft types. *Bone & Joint Research*, 10(7), 370–379. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.107.BJR-2020-0370.R1>
36. Anderer, U., & Libera, J. (2002). In Vitro Engineering of Human Autogenous Cartilage. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(8), 1420–1429.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.8.1420>
37. Riedl, M., Vadalà, G., Papalia, R., & Denaro, V. (2020). Three-dimensional, Scaffold-Free, Autologous Chondrocyte Transplantation: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 8(9), 2325967120951152–2325967120951152. <https://doi.org/10.1177/2325967120951152>
38. Aspetar Sports Medicine Journal - Cell transplantation for cartilage repair: an update. (n.d.). Retrieved June 26, 2022, from <https://www.aspetar.com/journal/viewarticle.aspx?id=317#.YreFi3ZByUk>
39. Acharya, C., Adesida, A., Zajac, P., Mumme, M., Riesle, J., Martin, I., & Barbero, A. (2012). Enhanced chondrocyte proliferation and mesenchymal stromal cells chondrogenesis in coculture pellets mediate improved cartilage formation. *Journal of Cellular Physiology*, 227(1), 88–97.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcp.22706>
40. Cole, B. J., Farr, J., Winalski, C. S., Hosea, T., Richmond, J., Mandelbaum, B., & de Deyne, P. G. (2011). Outcomes After a Single-Stage Procedure for Cell-Based Cartilage Repair: A Prospective Clinical Safety Trial With 2-year Follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(6), 1170–1179.
<https://doi.org/10.1177/0363546511399382>
41. Hirschmüller, A., Baur, H., Braun, S., Kreuz, P. C., Südkamp, N. P., & Niemeier, P. (2011). Rehabilitation After Autologous Chondrocyte Implantation for Isolated

- Cartilage Defects of the Knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(12), 2686–2696. <https://doi.org/10.1177/0363546511404204>
42. Hambly, K., Bobic, V., Wondrasch, B., van Assche, D., & Marlovits, S. (2006). Autologous Chondrocyte Implantation Postoperative Care and Rehabilitation: Science and Practice. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(6), 1020–1038. <https://doi.org/10.1177/0363546505281918>
43. Niemeyer, P., Pestka, J. M., Kreuz, P. C., Erggelet, C., Schmal, H., Suedkamp, N. P., & Steinwachs, M. (2008). Characteristic Complications after Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee Joint. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(11), 2091–2099. <https://doi.org/10.1177/0363546508322131>
44. Harris, J. D., Siston, R. A., Brophy, R. H., Lattermann, C., Carey, J. L., & Flanagan, D. C. (2011). Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation – a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(7), 779–791. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.02.010>
45. Peterson, L., Vasiliadis, H. S., Brittberg, M., & Lindahl, A. (2010). Autologous Chondrocyte Implantation: A Long-term Follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(6), 1117–1124. <https://doi.org/10.1177/0363546509357915>
46. Ogura, T., Mosier, B. A., Bryant, T., & Minas, T. (2017). A 20-Year Follow-up After First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *The American Journal of Sports Medicine*, 45(12), 2751–2761. <https://doi.org/10.1177/0363546517716631>
47. McCarthy, H. S., McCall, I. W., Williams, J. M., Mennan, C., Dugard, M. N., Richardson, J. B., & Roberts, S. (2018). Magnetic Resonance Imaging Parameters at 1 Year Correlate With Clinical Outcomes Up to 17 Years After Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 6(8), 2325967118788280–2325967118788280. <https://doi.org/10.1177/2325967118788280>
48. Filardo, G., Kon, E., Andriolo, L., di Matteo, B., Balboni, F., & Marcacci, M. (2014). Clinical Profiling in Cartilage Regeneration: Prognostic Factors for Midterm Results of Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation. *The*

American Journal of Sports Medicine, 42(4), 898–905.

<https://doi.org/10.1177/0363546513518552>

49. Brittberg, M., Recker, D., Ilgenfritz, J., & Saris, D. B. F. (2018). Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(6), 1343–1351. <https://doi.org/10.1177/0363546518756976>