

رویکردهای درمان نوآورانه برای آرتروز زانو: از تزریق داخل مفصلی تا جراحی‌های بازسازی غضروف

(مقاله مروری)

چکیده

استئوآرتروز زانو (KOA) یک اختلال مفصلی دژنراتیو شایع است، به ویژه در میان افراد بالای ۵۰ سال، و شیوع بیشتر در زنان، افراد چاق و افراد دارای آسیب‌های مفصلی قبلی. استراتژی‌های درمانی فعلی در مرحله اول بر کنترل علائم تمرکز دارند، که بر نیاز فوری به درمان‌های مؤثرتر و اصلاح‌کننده بیماری تأکید می‌کند. پیشرفت‌های اخیر در هر دو روش غیرجراحی و جراحی، گزینه‌های بازسازی امیدوارکننده‌ای را معرفی کرده‌اند. درمان‌هایی مانند پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) پتانسیل کاهش التهاب و ترویج بازسازی غضروف، به ویژه در مراحل اولیه استئوآرتروز را نشان داده‌اند. در مقابل، تزریق اسید هیالورونیک داخل مفصلی (HA) فقط تسکین موقت علائم را فراهم می‌کند و اثربخشی طولانی مدت محدودی را نشان می‌دهد. برای موارد پیشرفته، مداخلات جراحی از جمله کاشت کندروسیت اتولوگ (ACI) و آرتروپلاستی زانو (TKA) گزینه‌های مناسبی هستند، اگرچه با خطرات و عوارض خاصی همراه هستند. رویکردهای درمانی شخصی‌سازی شده بر اساس شدت بیماری، پیشرفت و عوامل خاص بیمار احتمالاً نتایج بهینه‌ای را به همراه خواهند داشت. مسیرهای آینده در مدیریت آرتروز زانو ممکن است شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی ویرایش‌شده ژنتیکی، ایمپلنت‌های هوشمند و ادغام یادگیری ماشینی برای افزایش دقت درمانی و موفقیت بلندمدت باشد.

واژگان کلیدی: آرتروز زانو، پزشکی بازساختی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، پلاسمای غنی از پلاکت، اسید هیالورونیک

پذیرش مقاله: ۴۲ روز قبل از چاپ

دکتر فرشاد شایان‌مهر^۱، زهرا جداری محمدپور^۲، انیس رنجبرزاد حق^۳، دکتر اصغر علمی

مقدمه

استئوآرتروز (OA) نوعی بیماری مفصلی مزمن و تخریبی گسترده است که به طور قابل توجهی باعث درد و ناتوانی میلیون‌ها نفر در سراسر جهان می‌شود. این بیماری عمدتاً با تخریب غضروف مفصلی، تشکیل استئوفیت‌ها، بازسازی استخوان زیرغضروفی و التهاب غشای سینوویال مشخص می‌شود. استئوآرتروز یا OA وضعیتی ناهمگن است که تمام عناصر مفصل را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^(۱)

بر اساس متاآنالیزهایی که کویی (Cui) و همکاران (2022) انجام دادند، شیوع بین‌المللی استئوآرتروز زانو در افراد ۵۰ سال و بالاتر بین ۱۴ درصد تا ۳۸ درصد برآورد شده است. بروز این بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود و در زنان در مقایسه با مردان به طور قابل توجهی بیشتر است، به طوری که نسبت شیوع تقریباً ۱/۶۹ است. عوامل مؤثر در این اختلاف شامل چاقی (اندازه‌گیری شده با شاخص توده‌ی بدنی یا BMI) افزایش سن و احتمالاً پیش‌زمینه‌ی ژنتیکی است که باعث تفاوت در بروز بیماری در جمعیت‌های مختلف می‌شود.^(۲)

درد استئوآرتروز زانو کیفیت زندگی بیماران را به طور منفی تحت تأثیر قرار می‌دهد و هزینه‌های قابل توجهی را برای سیستم‌های بهداشتی به صورت مستقیم و غیرمستقیم از طریق کاهش بهره‌وری کاری و بازنشستگی زودهنگام به وجود می‌آورد.^(۳) درمان‌های رایج استئوآرتروز زانو (KOA) بر کاهش درد و بهبود عملکرد متمرکز هستند و شامل تزریق کورتیکواستروئیدها، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و فیزیوتراپی می‌شوند. با این حال، این درمان‌ها به طور مؤثر از تخریب غضروف جلوگیری نمی‌کنند و ساختار مفصل را ترمیم نمی‌کنند.^(۴،۵)

۱. بخش جراحی ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۲. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. بیمارستان شهید، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر اصغر علمی

Email address:
Elmimail@yahoo.com

پاتوفیزیولوژی استئوآرتریت زانو

ترکیبی از فشار مکانیکی، التهاب و اختلال متابولیک باعث ایجاد استئوآرتریت زانو (KOA) می‌شود.^(۱۸-۲۰) تخریب تدریجی غضروف عمدتاً به دلیل عدم تعادل بین فعالیت‌های آنابولیک (ساخت) و کاتابولیک (تجزیه) در محیط مفصل رخ می‌دهد. این عدم تعادل تحت تأثیر سطوح بالای سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱β (IL-1β) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و همچنین آنزیم‌های تجزیه‌کننده‌ی ماتریکس مانند ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۳ (MMP-13) و ADAMTS-5 قرار دارد.^(۱۸-۲۱)



شکل ۱: سازوکار عملکرد درمان‌های نوآورانه‌ی استئوآرتریت زانو نشان‌دهنده‌ی نقش‌های PRP (آزادسازی فاکتورهای رشد)، MSC (تمایز کندروسیت‌ها)، ACI (تشکیل غضروف هیالین)، HA (روان‌کاری) و TKA (تعویض مفصل) در مقابله با نازک شدن غضروف، التهاب سینوویال و تغییرات استخوان زیر غضروفی

التهاب سینوویال و اسکروز استخوان زیر غضروفی به تخریب مفصل کمک می‌کنند و چرخه‌ای مخرب و خودتداوم به وجود می‌آورند.^(۲۱-۲۲) چندین عامل خطر پیشرفت بیماری را تشدید می‌کنند: پیری که عملکرد کندروسیت‌ها را مختل می‌کند؛ چاقی که باعث بار مکانیکی بیش از حد و افزایش التهاب ناشی از آدیپوکین‌ها می‌شود و آسیب‌های قبلی مفصل که بیومکانیک طبیعی را مختل می‌کنند.^(۲۳، ۲۴)

عوامل ژنتیکی، مانند پلی‌مورفیسم‌های ژن COL2A1، حساسیت به آسیب غضروف را افزایش می‌دهند.^(۲۵) درک جامع این سازوکارها برای توسعه‌ی درمان‌های هدفمند، که به آسیب ساختاری مفصل می‌پردازند و نه فقط کاهش علائم، حیاتی است.^(۲۶) شکل ۱ نقش برخی درمان‌های نوآورانه در ترمیم غضروف و بازسازی مفصل را نشان می‌دهد.

رویکردهای درمانی غیرجراحی

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) نوعی فرآورده‌ی خونی اتولوگ است که با پلاکت‌ها تغلیظ شده است. این پلاکت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های بیواکتیو از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) فاکتور رشد تحول‌دهنده‌ی بتا (TGF-β) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را

استفاده‌ی طولانی‌مدت از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) می‌تواند به افزایش خطر خون‌ریزی گوارشی و مشکلات قلبی عروقی منجر شود.^(۶، ۷) در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های ایجادشده در پزشکی بازساختی و تکنیک‌های جراحی به توسعه‌ی درمان‌های نوآورانه‌ی منجر شده است که هدف آن‌ها کاهش علائم و تقویت ترمیم ساختاری مفاصل است. یکی از این درمان‌ها پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) است که در کنترل درد و التهاب نویدبخش بوده است. با این حال، اثربخشی آن می‌تواند بسته به روش‌های مورد استفاده در تهیه‌ی آن متفاوت باشد.^(۸، ۹)

درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) نیز برای توانایی بالقوه‌ی آن در بازسازی غضروف و بهبود عملکرد مفصل، به ویژه در موارد متوسط استئوآرتریت زانو، مورد بررسی قرار گرفته است.^(۱۰، ۱۱) تزریق‌های اسید هیالورونیک (HA) برای کاهش موقت درد و بهبود عملکرد مفصل استفاده می‌شوند، اگرچه اثرات آن‌ها اغلب کوتاه‌مدت است.^(۱۲، ۱۳) ایمپلنتاسیون اتولوگ کندروسیت (ACI) عمدتاً برای درمان نقایص خاص غضروف استفاده می‌شود و نه برای استئوآرتریت گسترده، و بهبود محدودی در علائم نشان داده است.^(۱۴)

آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) گزینه‌ی قابل قبول برای استئوآرتریت شدید زانو است که کاهش قابل توجه درد و بهبود عملکرد را فراهم می‌کند، اگرچه با خطر بروز عوارض همراه است.^(۱۵، ۱۶) درمان‌های نوآورانه غیرجراحی نیز در این مطالعه‌ی مروری برای بررسی نتایج بالینی و پروفایل ایمنی آن‌ها ارزیابی شده‌اند. البته، تحقیقات بیشتر برای بهبود این درمان‌ها و تعیین اثربخشی بلندمدت آن‌ها حیاتی است.^(۱۷)

مواد و روش‌ها

جست‌وجویی جامع در پایگاه‌های PubMed و Google Scholar انجام شد تا مقالات مروری و تحقیقاتی اخیر مرتبط با مدیریت استئوآرتریت زانو (KOA) شناسایی شوند. علاوه بر این، داده‌های کارآزمایی‌های بالینی از ClinicalTrials.gov استخراج شد تا تحلیل مقایسه‌ای را پشتیبانی کند. جست‌وجو بر مداخلات غیرجراحی شامل PRP، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و اسید هیالورونیک (HA) و همچنین روش‌های جراحی مانند ایمپلنتاسیون اتولوگ کندروسیت (ACI) و آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) متمرکز بود.

کلیدواژه‌های استفاده‌شده شامل موارد زیر بودند: استئوآرتریت زانو، پزشکی بازساختی، پلاسمای غنی از پلاکت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اسید هیالورونیک، آرتروپلاستی کامل زانو. تمامی رکوردهای تکراری حذف شدند. معیارهای ورود و خروج اعمال شد تا انتخاب مطالعات با کیفیت بالا و منحصر به فرد تضمین شود. فقط نشریات انگلیسی‌زبان با دسترسی به متن کامل برای تحلیل در نظر گرفته شدند.

ضروری در یک پروتکل استاندارد PRP را مشخص می‌کنند.^(۳۴) یکی از محدودیت‌های مهم تکنیک‌های مبتنی بر تزریق «مدت زمان محدود دوز کافی دارو در داخل مفصل» است که برای دستیابی به اثرات درمانی پایدار لازم است. برای غلبه بر این چالش، چندین رویکرد نانوفناوری نوین و نانوحامل‌ها توسعه یافته‌اند و در حال حاضر مورد بررسی قرار دارند.^(۳۵)

اگرچه تزریق‌های PRP ممکن است تأثیر مثبتی در برخی نواحی زانو داشته باشند، عوارض آن‌ها در مناطقی که بیشترین آسیب ناشی از استئوآرتریت داخلی را دارند محدود به نظر می‌رسد. این موضوع نشان می‌دهد که قابلیت درمانی PRP برای بازسازی غضروف در استئوآرتریت زانو ممکن است به بررسی‌های بیشتری نیاز داشته باشد تا درک جامع‌تری از اثربخشی واقعی و کاربرد بهینه‌ی آن به دست آید.^(۳۶)

درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، که از مغز استخوان، بافت چربی یا بند ناف به دست می‌آیند، توانایی‌های قوی ایمنی‌تنظیم‌کننده، ضدالتهابی و بازسازی‌کننده‌ای دارند.^(۳۷، ۳۸) این سلول‌ها با تمایز به کندروسیت‌ها، ترشح عوامل تروفیک مانند فاکتور رشد شبه انسولین-1 (IGF-1) و فاکتور تبدیل‌کننده رشد بتا (TGF- β) و تنظیم محیط التهابی از طریق واسطه‌هایی مانند اینترلوکین-10 (IL-10) و پروستاگلاندین E2 (PGE2)، به ترمیم غضروف کمک می‌کنند.^(۳۹، ۴۰) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) به دلیل ظرفیت بالای تکثیر و توانایی تمایز به کندروسیت‌ها به‌طور گسترده بررسی شده‌اند.^(۴۱)

سهولت برداشت آن‌ها از مغز استخوان اتولوگ آن‌ها را از سایر منابع MSC گزینه‌ای مقرون به صرفه‌تر می‌سازد. شواهد بالینی نشان می‌دهند که هم تزریق داخل مفصلی و هم کاشت جراحی BM-MSCs نتایج مطلوبی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو (KOA) ایجاد می‌کنند.^(۴۲، ۴۱)

با این حال، محدودیت‌هایی شامل ناراحتی محل اهدا، نسبت کم سلول‌های قابل‌بازیابی (۰/۰۰۱٪ سلول‌های هسته‌دار مغز استخوان) و کاهش پتانسیل تمایز با افزایش سن اهداکننده وجود دارند.^(۴۳) آسیب‌رسانی مغز استخوان از تاج خاصره‌ی قدیمی یا خلفی، که تحت بی‌حسی موضعی با هدایت اولتراسونوگرافی یا فلوروسکوپی انجام می‌شود، می‌تواند دقت و کارایی روش را افزایش دهد.^(۴۴)

مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و متاآنالیز شامل ۱۵ کارآزمایی کنترل‌شده‌ی تصادفی و چهار مطالعه‌ی مشاهده‌ای، با مجموع ۵۸۴ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو (KOA) نشان داد که بهبودهای آماری قابل‌توجهی در درد (VAS) و عملکرد مفصل (نمرات WOMAC) در ۶ تا ۱۲ ماه پس از مداخله رخ داده است ($P < 0/001$). مهم این است که هیچ تفاوت قابل‌توجهی در نرخ عوارض جانبی بین گروه‌های درمان‌شده با MSC و گروه‌های کنترل مشاهده نشد ($p > 0/05$) که این امر نشان‌دهنده‌ی پروفایل ایمنی مطلوب است.^(۴۵، ۴۶)

آزاد می‌کنند.^(۳۷) این فاکتورهای رشد تکثیر کندروسیت‌ها را تحریک می‌کنند، سنتز ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) را افزایش می‌دهند و عوارض ضدالتهابی فراهم می‌کنند و بدین ترتیب به ترمیم غضروف و حفظ هموستاز مفصل کمک می‌کنند.^(۳۸)

یک متاآنالیز نشان داد که PRP نتایج بالینی بیماران با درجات کالگرن-لارنس II تا III را به‌طور معنی‌داری در مقایسه با تزریق‌های HA، که طی چند ماه انجام شده بود، بهبود می‌بخشد. PRP بیشترین تأثیر را در مراحل اولیه تا متوسط استئوآرتریت زانو دارد، زمانی که آسیب غضروف ممکن است هنوز قابل‌برگشت باشد.^(۳۹) اگرچه تزریق‌های PRP به‌طور کلی ایمن در نظر گرفته می‌شوند، خطرات موقت شامل درد خفیف، تورم، کبودی، قرمزی و تحریک پوست در محل تزریق وجود دارد. عفونت‌های مفصلی که عارضه‌ای ترسناک هستند، ممکن است در صورت عدم رعایت دقیق روش‌های استریل رخ دهند.

به ندرت، واکنش‌های آلرژیک ممکن است اتفاق بیفتد، به‌ویژه در افرادی که سابقه‌ی حساسیت به فرآورده‌های خونی دارند. برخی عوارض جدی‌تر، مانند آسیب عصبی یا بافتی، ممکن است به ندرت بر اثر قرارگیری نادرست سوزن یا تکنیک‌های ضعیف تزریق رخ دهند و باعث بی‌حسی، ضعف یا آسیب بافتی شوند. برای کاهش این خطرات می‌توان از تکنیک‌های هدایت تصویری استفاده کرد و به پروتکل‌های تثبیت‌شده پایبند بود تا اطمینان حاصل شود که تزریق‌ها به‌طور دقیق و ایمن انجام می‌شوند.^(۴۰)

مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و متاآنالیز شامل ۲۶ کارآزمایی کنترل‌شده‌ی تصادفی با ۱۶۵۰ زانو طبق مقیاس‌های WOMAC و VAS نشان داد که نتایج بالینی PRP در مقایسه با HA در پیگیری‌های ۶ و ۱۲ ماهه به‌طور قابل‌توجهی بهبود یافته است. مزیت درمانی PRP زمانی بیشترین اثر را داشت که غلظت پلاکت‌ها بین ۷۵۰ هزار تا ۱ میلیون ۲۵۰ هزار پلاکت/ μ L بود.

این نتایج که شواهد سطح ۱ را آشکار می‌سازد، نشان می‌دهد که PRP ممکن است یک گزینه‌ی درمانی میان‌مدت مؤثرتر برای استئوآرتریت زانو در مقایسه با HA باشد. با این حال، ناهمگنی در روش‌های تهیه‌ی PRP باید هنگام تفسیر داده‌ها مد نظر قرار گیرد.^(۳۱) رئیس سادات (Raeissadat) و همکاران PRP را به‌عنوان گزینه‌ی ترجیحی در استئوآرتریت زانوی متوسط، با توجه به صرفه‌جویی در هزینه و کارایی آن، پیشنهاد کرده‌اند.^(۳۲)

مطالعه‌ی مروری نظام‌مندی که چاهلا (Chahla) و همکاران^(۳۳) درباره‌ی پروتکل‌های تهیه و ترکیب PRP انجام دادند نشان داد که فقط ۱۰ درصد از مطالعات توضیح مفصلی از فرایند تهیه‌ی PRP ارائه کرده‌اند، درحالی‌که فقط ۱۶ درصد به ترکیب آن پرداخته‌اند. این نویسندگان نتیجه گرفتند که عدم استانداردسازی توانایی مقایسه‌ی مؤثر بین محصولات PRP را محدود می‌کند و به شدت بر ضرورت درج پروتکل‌های جامع و مرحله‌به‌مرحله در مطالعات آینده تأکید کردند. دورات (Dhurat) و سوکش (Sukesh) نیز توصیه‌های ارزشمندی ارائه کرده‌اند که اجزای

نتایج بالینی امیدوارکننده، درمان با MSC هنوز با چالش‌هایی روبه‌رو است، از جمله نتایج ناپایدار، روش‌ها و دوزهای متغیر تجویز، بقای محدود سلول‌ها در محل تزریق و خطر استخوان‌زایی غیرطبیعی. انجام آزمایش‌های کنترل‌شده‌ی تصادفی در مقیاس بزرگ‌تر برای بهبود پروتکل‌ها و تأیید اثربخشی بلندمدت ضروری است.^(۴۸، ۴۷)

تزریق هیالورونیک اسید (HA)

HA نوعی گلیکوز‌آمینوگلیکان طبیعی است که در مایع سینوویال زانو یافت می‌شود و نقش حیاتی در روان‌کاری مفصل و محافظت از غضروف در برابر سایش مکانیکی دارد. در زانوهای مبتلا به استئوآرتریت، سطح HA کاهش می‌یابد که باعث اختلال در روان‌کاری، کاهش جذب شوک و در نتیجه افزایش درد و محدودیت حرکت می‌شود.^(۵۰، ۵۱)

تحویل داخل مفصلی BM-MSCs بهبودهای قابل‌توجهی در کاهش درد، عملکرد مفصل و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به KOA، به ویژه در درجات II-III استئوآرتریت زانوی کالگرن-لاورنس، نشان داده است. بهترین نتایج بالینی معمولاً با دوز متوسط حدود 40×10^6 سلول به دست آمده است. در مقابل، بیماران با KOA پیشرفته (درجه‌ی IV) تنها مزایای بالینی محدودی را به دست آوردند، که این امر بر تأثیر مرحله‌ی بیماری در اثربخشی درمان تأکید می‌کند.^(۴۸، ۴۷)

یافته‌ها نشان می‌دهند که PRP ممکن است مزایای کوتاه‌مدت کمی برتر از درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) ارائه دهد. با این حال، تعداد محدود مطالعات و احتمال وجود سوگیری‌ها نیاز به انجام آزمایش‌های بالینی بزرگ‌تر و با کیفیت بالا را برجسته می‌کند.^(۴۹) با وجود

جدول ۱: خلاصه‌ای از مطالعات تصادفی کنترل‌شده‌ی کلیدی در مورد درمان‌های غیرجراحی و جراحی استئوآرتریت زانو

درمان	تعداد شرکت‌کنندگان	وضعیت/ KL	مداخله	پیامدهای اثربخشی اصلی	ایمنی	پیگیری	ClinicalTrials.gov ID
PRP	۵۲	KL ۱-۳	سه تزریق داخل مفصلی هفتگی (۴ میلی‌لیتر، LP-PRP)	VAS ۱44; WOMAC 3.0; IKDC 65.5	بدون عوارض جانبی	یک سال	NCT02588872
HA	۵۹	KL ۱-۳	سه تزریق داخل مفصلی هفتگی (۲ میلی‌لیتر HA)	VAS 57; WOMAC 4.0; IKDC 55.8	بدون عوارض جانبی	یک سال	NCT02588872
QS-TKA	۴۵	مشخص نشده	TKA با حفظ عضله‌ی چهارسر	Better HSS recovery vs MIS-TKA	بدون عوارض جانبی	شش ماه	NCT02160977
MSCs آلوزنیک	۱۵	KOA	تزریق داخل مفصلی ۴۰ میلیون سلول MSC اهداکننده	WOMAC -13; VAS -21; SF-12 ↑21	بدون عوارض جدی	یک سال	NCT01586312
ACI-C	۲۱	مشخص نشده	ACI مبتنی بر کلاژن	KOOS +10; Lysholm +17; VAS -19	بدون عوارض جدی	دو سال	NCT01458782
TKA به روش سنتی	۲۲	مشخص نشده	TKA به روش سنتی	Similar to Min-TKA	بدون عوارض جدی	دوازده هفته	NCT00710840

می‌شود.^(۵۲) این تغییرات به‌طور منفی خواص ویسکوالاستیک مایع سینوویال را تحت تأثیر قرار می‌دهد که باعث افزایش بار مکانیکی روی غضروف مفصلی و تسریع تحلیل مفصل می‌شود.^(۵۴)

مطالعه‌ی مروری نظام‌مند بر روی کارآزمایی‌های کنترل‌شده‌ی تصادفی با مجموع ۳۸۵۱ شرکت‌کننده، که اثربخشی درمانی تزریق‌های داخل مفصلی HA را با دارونما در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مقایسه کرده بود، نشان داد که در بازه‌ی ۲ تا ۴ هفته، بهبود قابل‌توجهی در زیرمقیاس‌های درد و سفتی WOMAC در گروه دریافت‌کنندگان HA مشاهده شد.^(۵۴) ارزیابی‌های بعدی، که ۵ تا ۸ هفته پس از درمان اولیه انجام شد، کاهش چشمگیر درد در حالت استراحت را نشان داد که به نفع درمان HA بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تجویز داخل مفصلی

تزریق‌های داخل مفصلی HA می‌توانند این عملکردها را بازگردانند و علائم را برای چند ماه تسکین دهند؛ با این حال، اثربخشی آن‌ها، به دلیل تجزیه‌ی سریع، محدود است، هیدروژل‌های نوین مبتنی بر HA با پایداری بیشتر توسعه یافته‌اند تا نتایج درمانی را بهبود ببخشند و پیشرفت استئوآرتریت را کند کنند. اگرچه HA به‌طور کلی ایمن است، نتایج بالینی متفاوت است و ترکیب HA با PRP اثرات برتری نشان داده است.^(۵۰) HA با وزن مولکولی بالا تولید می‌شود، اما به تدریج در محیط مفصل توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شود و اندازه‌ی مولکولی آن کاهش می‌یابد.^(۵۲)

در زانوهای استئوآرتریتی، تنظیم نامناسب سنتز، تجزیه و پاک‌سازی HA به کاهش هم‌زمان غلظت و وزن مولکولی HA در مایع سینوویال منجر

HA می‌تواند موجب تسکین درد کوتاه‌مدت و کافی برای استئوآرتریت زانو شود.^(۵۴)

روش‌های درمان جراحی

کاشت خودکار کاندروسیت (ACI)

اصل ACI شامل برداشت یک بیوپسی کوچک از غضروف سالم زانو، تکثیر کاندروسیت‌های جداسده به صورت خارج‌دینی و بازکاشت میلیون‌ها سلول کشت‌شده بر روی سطح مفصلی آسیب‌دیده به شکل پیوند است. به دلیل فقدان هرگونه کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی (RCT)، ACI برای درمان روتین نقص‌های موضعی غضروف زانو در سال ۲۰۰۰ در NHS توصیه نشد.^(۵۴)

واحدهای عملکردی غضروف، یعنی کاندروسیت‌ها، نقش مرکزی در حفظ و ترمیم غضروف دارند و تشکیل لایه‌ای جدید از غضروف شبیه هیالین برای بازسازی سطح مفصل ایده‌ی پشت ACI است.^(۵۵) غضروف مفصلی عروق ندارد و ظرفیت محدودی برای ترمیم خود دارد. درحالی‌که از دست رفتن منفرد غضروف به عنوان نقص غضروفی تعریف می‌شود، از دست رفتن هم‌زمان غضروف و استخوان به عنوان نقص استئوکندرال شناخته می‌شود. با گذر زمان، سه نسل اصلی از ACI توسعه یافته‌اند:

نسل اول ACI: شامل کاشت کاندروسیت‌های کشت‌شده‌ی توسعه‌یافته زیر یک فلپ پریوستال است که با عوارضی مانند انقباض پریوستال، مشکلات محل اهداکننده و شکست پیوند به دلیل هیپرتروفی یا جداسدگی همراه است.^(۵۶، ۵۷) یکی از نقاط عطف مهم تجاری‌سازی Carticel® (Genzyme) بود که پروتکل‌های استاندارد برای توسعه و پردازش کاندروسیت‌ها را معرفی کرد.^(۵۶)

علاوه بر این، ایجاد تأسیسات مطابق با اصول تولید خوب (GMP) امکان ارزیابی طولی بافت ترمیمی را فراهم کرد، زمانی که تصویربرداری (MRI) و نشانگرهای بافت‌شناسی به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌ی نتایج بالینی بلندمدت مطرح شدند.^(۵۶، ۵۸) بررسی‌های بیشتر اجزای ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) مانند کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) بیش‌تر عمیق‌تری در خصوص فرایندهای بیولوژیکی بازسازی بافت ارائه داد.^(۵۹، ۶۰)

نسل دوم ACI: برای غلبه بر محدودیت‌های مرتبط با فلپ پریوستال، یک غشای کلاژن نوع I/III مشتق از خوک (Geistlich, Chondro-Gide™) معرفی شد. این بهبود کاربری جراحی را ارتقا و عوارض محل اهداکننده را کاهش داد. با وجود نتایج بالینی برتر، بخشی از بیماران همچنان به مداخلات جراحی ثانویه نیاز داشتند.^(۶۱، ۶۲)

نسل سوم ACI (MACI™): ACI با کمک ماتریکس شامل جایگذاری کاندروسیت‌های اتولوگ درون داربستی زیست‌تخریب‌پذیر است. این روش کنترل بر توزیع سلول‌ها را بیشتر می‌کند و امکان ترمیم نقص‌های بزرگ‌تر را تسهیل می‌کند. این روش با نرخ پایین‌تر شکست پیوند در مقایسه با نسل‌های قبلی همراه بوده است.^(۶۳، ۶۴)

با وجود این پیشرفت‌ها، چندین محدودیت باقی مانده است. یکی از چالش‌های کلیدی، از دست دادن تمایز سلولی کاندروسیت‌ها در طول توسعه در محیط آزمایشگاهی است که توانایی بازسازی غضروف شبیه به هیالین را کاهش می‌دهد.^(۵۶) شواهد اخیر نشان می‌دهند که کندرون‌ها - که به عنوان کاندروسیت‌ها همراه با ماتریکس پیرامونی‌شان تعریف شده‌اند - قابلیت بازسازی برتری دارند. با این حال، بازدهی کم آن‌ها استفاده‌ی بالینی گسترده را محدود می‌کند.^(۶۵)

تحقیقات بالینی جاری در حال بررسی راهبردهایی نوین مانند تجمعات کروی کاندروسیت‌های توسعه‌یافته همراه با ماتریکس خارج‌سلولی طبیعی آن‌ها (Spherex) هستند که در حال حاضر برای ضایعاتی به اندازه‌ی ۴ تا ۱۰ سانتی‌متر مربع بررسی می‌شوند. با وجود اینکه این بررسی‌ها امیدوارکننده هستند، داده‌های قطعی از این آزمایش هنوز در دسترس نیست.^(۶۶)

درحالی‌که ACI هنوز برای درمان OA تأیید نشده است، پیشرفت‌های جاری در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی نشان می‌دهند که می‌توان آن را به بیماری‌های مفصلی دژنراتیو به عنوان جایگزینی بالقوه برای آرتروپلاستی به‌طور گسترده‌ای استفاده کرد.^(۶۶) فناوری‌های ویرایش ژن مانند CRISPR-Cas9 به عنوان مکمل‌های بالقوه برای تقویت عملکرد بازسازی کاندروسیت‌ها ظهور کرده‌اند.^(۶۷) فراتر از ترمیم غضروف، رویکردهای مبتنی بر CRISPR ممکن است در OA نیز برای کاهش فعالیت کاتابولیک پس از بازگردانی سلول‌ها به کار گرفته شوند.^(۶۸، ۶۹)

آرتروپلاستی کامل زانو (TKA)

آرتروپلاستی کامل زانو درمان جراحی استاندارد برای بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو در مراحل پیشرفته است و به عنوان گزینه‌ی نهایی درمانی برای تحلیل شدید مفصل در نظر گرفته می‌شود.^(۷۰) درحالی‌که این روش از نظر بالینی در کاهش علائم و بهبود عملکرد مفصل مؤثر است، با برخی عوارض نیز همراه است، مانند عفونت مفصل پری‌پروستتیک، لق شدن ایمپلنت و شکستگی‌های پری‌پروستتیک.^(۷۱)

جراحی‌های بازنگری، که اغلب در چنین مواردی لازم می‌شوند، معمولاً هزینه‌ی بیشتر و نتایج کمتر مطلوبی در مقایسه با اقدامات اولیه دارند. با وجود پیشرفت در تکنیک‌های جراحی و طراحی پروتز، گزارش‌ها نشان می‌دهند که حدود ۲۰ درصد از بیماران پس از TKA رضایت کمتری دارند که این عدم رضایت ناشی از درد باقی‌مانده، محدودیت عملکرد، ناهماهنگی یا عوارض است. از آنجایی که پیش‌بینی عدم رضایت همچنان چالش‌برانگیز است، ترکیب عوامل خطر مختلف می‌تواند به ارائه‌ی مراقبت‌های فردی‌تر و بهبود رضایت کمک کند.^(۷۴)

با این حال، TKA به‌طور کلی نرخ رضایت بالایی دارد. مطالعه‌ای گزارش کرده است که ۹۶ درصد بیماران رضایت داشتند و ۸۶ درصد مایل بودند این جراحی تکرار شود که این امر تأثیر مثبت آن در کیفیت زندگی را نشان می‌دهد.^(۷۵) پیشرفت‌های تکنولوژیک به نتایج بهتر کمک کرده‌اند.

منافع بالینی بلندمدت و صرفه‌جویی هزینه‌ی این راهبردهای نوظهور انجام شود.^(۸۷، ۸۸)

روش‌های نوآورانه از جمله درمان‌های مبتنی بر میکرو RNA و توسعه‌ی سازه‌های غضروف مهندسی‌شده، در حال حاضر، برای مداخله‌ی زودهنگام در مدیریت بیماری در حال بررسی هستند.^(۸۹، ۹۰، ۹۱) علاوه بر این، الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی پاسخ‌های درمانی فردی در حال بررسی هستند و مسیرهای جدیدی برای مدیریت شخصی‌سازی شده استئوآرتروز زانو ارائه می‌دهند.^(۹۲)

نتیجه‌گیری

درحالی‌که این مطالعه‌ی مروری دانش و اطلاعات کنونی را جمع‌بندی کرده است و نویدبخش بودن درمان‌های بازساختی نوظهور و نوآوری‌های جراحی را برجسته می‌کند، بر نیاز به پروتکل‌های استاندارد شده، دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و آزمایش‌های بالینی بی‌نقص‌تر برای تأیید ایمنی و اثربخشی بلندمدت این درمان‌ها نیز تأکید می‌کند.

یکپارچه‌سازی نتایج مبتنی بر بیمار و ارزیابی‌های اقتصادی بسیار مهم خواهد بود تا اطمینان حاصل شود که این پیشرفت‌ها به بهبودهای ملموس در مراقبت از بیمار و دسترسی به درمان منجر می‌شوند. پرداختن به این محدودیت‌ها مسیر را برای راهبردهای مدیریت شخصی‌سازی شده و مؤثرتر استئوآرتروز زانو هموار خواهد کرد.

تقدیر و تشکر

مایلم سیاست صمیمانه‌ی خود را از خانم انیس رنجبرزاد حق و خانم زهرا جداری محمدپور بابت ویرایش دقیق و بازبینی‌های دقیق و فکری این مقاله ابراز کنیم. مشارکت‌های ارزشمند آن‌ها در تصحیح محتوا و ارتقای کیفیت کلی این اثر بسیار موجب قدردانی است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی ندارند.

منابع

1. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, Tuan RS. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology* (Basel). 2020 Jul 29;9(8):194. doi: [10.3390/biology9080194](https://doi.org/10.3390/biology9080194). PMID: 32751156; PMCID: PMC7464998.
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EclinicalMedicine*. 2020 Nov 26;29-30:100587. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100587](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587). PMID: 34505846; PMCID: PMC7704420.
3. Castro-Dominguez F, Tibesku C, McAlindon T, Freitas R, Ivanavicius S, Kandaswamy P, Sears A,

ایمپلنت‌های هوشمند زانو مجهز به فتاوری حسگر، که امکان پایش بلادرنج بهبودی و عملکرد را فراهم می‌کنند، TKA با کمک ربات و دقت جراحی و تراز پروتز برتر احتمالاً به نتایج طولانی‌مدت بهتری منجر می‌شوند.^(۷۷، ۷۶) همچنین، این ایمپلنت‌ها به‌طور فزاینده‌ای در جمعیت بسیار مسن از جمله افراد ۹۰ ساله و بالاتر، مانند ۹۹ ساله‌ها و صد ساله‌ها، با نتایج قابل‌مقایسه با بیماران جوان‌تر استفاده می‌شود.^(۷۸)

باین‌حال، افرادی که سابقه‌ی آرتروز سپتیک دارند، در مقایسه با بیماران مبتلا به استئوآرتروز، در معرض خطر بیشتری برای عوارض پس از TKA هستند.^(۷۹) علاوه بر این، استفاده‌ی روزافزون از تکنیک‌های جراحی کم‌تهاجمی در TKA با کاهش آسیب بافت نرم و بهبود سریع‌تر بازبازی همراه است و جذابیت این روش را افزایش می‌دهد.^(۸۰)

ارزیابی مقایسه‌ای درمان‌های غیرجراحی و جراحی برای استئوآرتروز زانو

ارزیابی‌ای مقایسه‌ای از مداخلات مختلف برای KOA از جمله PRP، MSC، اسید هیالورونیک (HA)، ACI و TKA با استفاده از داده‌های استخراج‌شده از ClinicalTrials.gov انجام شد. اثربخشی، ایمنی و نتایج پیگیری برای هر درمان در جدول ۱ خلاصه شده است و شناسه‌های NCT مربوطه برای مرجع ارائه شده‌اند. این ارزیابی جامع مزایا و محدودیت‌های متفاوت رویکردهای غیرجراحی و جراحی را برجسته می‌کند و بینش مبتنی بر شواهد را برای انتخاب درمان شخصی‌سازی شده در اختیار پزشکان قرار می‌دهد.

جهت‌گیری‌های آینده

نوآوری‌ها قابلیت بهبود چشمگیر چشم‌انداز درمان استئوآرتروز زانو را دارند. با استانداردسازی فرمولاسیون‌های PRP از طریق پروتکل‌های پیشرفته سانتریفیوژ و استفاده از زیست‌مواد، کارایی درمانی می‌تواند به میزان قابل‌توجه ۱۵ تا ۲۰ درصد افزایش یابد.^(۸۱) شواهد همچنین نشان می‌دهد که بهینه‌سازی MSC با استفاده از راهبردهایی مانند ویرایش ژن به تمایز کندروژونیک کمک می‌کند.^(۸۲، ۸۳) ترکیب PRP و HA منافع بالینی قابل‌توجهی ارائه می‌دهد.^(۸۴)

پیشرفت در ACI، از جمله توسعه‌ی پلتفرم‌های بدون داربست و فتاوری‌های چاپ سه‌بعدی زیستی، با هدف کاهش هزینه‌های فرایند، درحالی‌که اثربخشی درمان حفظ می‌شود، انجام شده است.^(۸۵) در زمینه‌ی TKA، استفاده از ایمپلنت‌های هوشمند مجهز به حسگر می‌تواند نیاز به جراحی مجدد را به میزان ۱۰ تا ۱۵ درصد کاهش دهد. این امر از طریق نظارت بهتر بر بار وارد شده و تشخیص زودهنگام شکست ایمپلنت محقق می‌شود.

استفاده از پزشکی دقیق مبتنی بر نشانگر زیستی، به ویژه ارزیابی شاخص‌های مایع سینوویال مانند COMP و CTX-II می‌تواند انتخاب بیماران را بهبود بخشد و نتایج درمان را ۲۰ تا ۲۵ درصد بهینه کند.^(۸۶) باین‌حال، ضروری است که آزمایش‌های تصادفی بزرگ‌مقیاس برای تأیید

[10.21037/atm.2019.06.68](https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.68). PMID: 31728369; PMCID: PMC6828999.

13. Amirsaadat S, Amirazad H, Hashemihesar R, Zarghami N. An update on the effect of intra-articular intervention strategies using nanomaterials in osteoarthritis: Possible clinical application. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Feb 16;11:1128856. doi: [10.3389/fbioe.2023.1128856](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1128856). PMID: 36873347; PMCID: PMC9978162.

14. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC, Price AJ, Kaux JF, Maheu E, Cutolo M, Honvo G, Conaghan PG, Berenbaum F, Branco J, Brandi ML, Cortet B, Veronesi N, Kurth AA, Matijevic R, Roth R, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Vlaskovska M, Thomas T, Lems WF, Al-Daghri N, Bruyère O, Rizzoli R, Kanis JA, Reginster JY. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Apr;32(4):547-560. doi: [10.1007/s40520-020-01515-1](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01515-1). Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170710; PMCID: PMC7170824.

15. Zhang Y, Chen X, Tong Y, Luo J, Bi Q. Development and Prospect of Intra-Articular Injection in the Treatment of Osteoarthritis: A Review. *J Pain Res.* 2020 Aug 4;13:1941-1955. doi: [10.2147/JPR.S260878](https://doi.org/10.2147/JPR.S260878). PMID: 32801850; PMCID: PMC7414982.

16. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Apr 9;20(1):151. doi: [10.1186/s12891-019-2525-0](https://doi.org/10.1186/s12891-019-2525-0). PMID: 30961569; PMCID: PMC6454763.

17. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Boric I. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel).* 2020 Jul 26;11(8):854. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11080854>. PMID: 32722615; PMCID: PMC7464436.

18. Du J, Sun X, Ao L, Zhou X, Shi H, Yong Q, Zhang X, Guan T. Impact of Abnormal Mechanical Stress on Chondrocyte Death in Osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2025 Jun 10;31:e948290. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.948290>. PMID: 40493524; PMCID: PMC12166663.

19. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-Related Knee Osteoarthritis-Current Concepts. *Life (Basel)* 2023;13(8):1650. doi: <https://doi.org/10.3390/life13081650>

20. Awan UN, Waraich RS, Nangrejo R, Noor SS, Siddiqui IA, Ikram K. RAGE signalling contributes to oxidative stress and inflammation in knee osteoarthritis patients with metabolic syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Nov;42(11):2258-2264. doi: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/t3mejo>. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39008290.

21. Chen L, Zhang Z, Liu X. Role and Mechanism of Mechanical Load in the Homeostasis of the Subchondral Bone in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review. *J Inflamm Res.* 2024 Nov 21;17:9359-9378. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S492415>. PMID:

Latourte A. Literature Review to Understand the Burden and Current Non-surgical Management of Moderate-Severe Pain Associated with Knee Osteoarthritis. *Rheumatol Ther.* 2024 Dec;11(6):1457-1499. doi: [10.1007/s40744-024-00720-y](https://doi.org/10.1007/s40744-024-00720-y). Epub 2024 Oct 30. PMID: 39476083; PMCID: PMC11557795.

4. Siddiq MAB, Clegg D, Jansen TL, Rasker JJ. Emerging and New Treatment Options for Knee Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(1):20-32. doi: [10.2174/157339711766621116111738](https://doi.org/10.2174/157339711766621116111738). PMID: 34784876.

5. Langworthy M, Dasa V, Spitzer AI. Knee osteoarthritis: disease burden, available treatments, and emerging options. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2024 Sep 15;16:1759720X241273009. doi: [10.1177/1759720X241273009](https://doi.org/10.1177/1759720X241273009). PMID: 39290780; PMCID: PMC11406648.

6. Salis Z, Sainsbury A. Association of long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with knee osteoarthritis: a prospective multi-cohort study over 4-to-5 years. *Sci Rep.* 2024 Mar 19;14(1):6593. doi: [10.1038/s41598-024-56665-3](https://doi.org/10.1038/s41598-024-56665-3). PMID: 38504099; PMCID: PMC10950850.

7. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, Almeida MO, Cheng PS, Hincapié CA, Hari R, Sutton AJ, Tugwell P, Hawker GA, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: [10.1136/bmj.n2321](https://doi.org/10.1136/bmj.n2321). PMID: 34642179; PMCID: PMC8506236.

8. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, Sanchez P, Prado R, Goirienea JJ, Prosper F, Orive G, Padilla S. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(5):627-43. doi: [10.1517/14712598.2016.1157162](https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1157162). Epub 2016 Mar 21. Erratum in: *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(5):1. doi: [10.1517/14712598.2016.1157162](https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1157162). PMID: 26930117.

9. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Dec;9(12):721-30. doi: [10.1038/nrrheum.2013.141](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141). Epub 2013 Oct 1. PMID: 24080861.

10. Uth K, Trifonov D. Stem cell application for osteoarthritis in the knee joint: A minireview. *World J Stem Cells.* 2014 Nov 26;6(5):629-36. doi: [10.4252/wjsc.v6.i5.629](https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i5.629). PMID: 25426260; PMCID: PMC4178263.

11. Park S, Park S, Jang JN, Choi YS, Kim DS, Sohn JE, Park JH. Radiofrequency ablation versus intra-articular mesenchymal stem cell injection for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2025 Sep 4;50(9):747-758. doi: [10.1136/rapm-2024-105526](https://doi.org/10.1136/rapm-2024-105526). PMID: 38876799.

12. D DeRogatis M, Anis HK, Sodhi N, Ehiorobo JO, Chughtai M, Bhav A, Mont MA. Non-operative treatment options for knee osteoarthritis. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(Suppl 7):S245. doi:

- injections in compared to Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), Hyaluronic Acid (HA) and ozone in knee osteoarthritis in Iran. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Jan 11;24(1):22. doi: [10.1186/s12891-022-06114-x](https://doi.org/10.1186/s12891-022-06114-x). PMID: 36631861; PMCID: PMC9832742.
33. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, Dornan GJ, Muschler GF, LaPrade RF. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Oct 18;99(20):1769-1779. doi: [10.2106/JBJS.16.01374](https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01374). PMID: 29040132.
34. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014 Oct-Dec;7(4):189-97. doi: [10.4103/0974-2077.150734](https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734). PMID: 25722595; PMCID: PMC4338460.
35. Ummarino A, Gambaro FM, Kon E, Torres Andón F. Therapeutic Manipulation of Macrophages Using Nanotechnological Approaches for the Treatment of Osteoarthritis. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Aug 9;10(8):1562. doi: [10.3390/nano10081562](https://doi.org/10.3390/nano10081562). PMID: 32784839; PMCID: PMC7466380.
36. Sekiya I, Katano H, Mizuno M, Endo K, Asami A, Kajiwara M, Otomo N, Koga H, Masumoto J, Ozeki N. 3D-MRI analysis of cartilage thickness changes after PRP injection in medial knee osteoarthritis: A preliminary report. *PLoS One*. 2025 Apr 30;20(4):e0321067. doi: [10.1371/journal.pone.0321067](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321067). PMID: 40305563; PMCID: PMC12043159.
37. Dabrowska S, Andrzejewska A, Janowski M and Lukomska B (2021) Immunomodulatory and Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Outlook for Inflammatory and Degenerative Diseases. *Front. Immunol*. 11:591065. doi: [10.3389/fimmu.2020.591065](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591065)
38. El Omar R, Beroud J, Stoltz JF, Menu P, Velot E, Decot V. Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Oct;20(5):523-44. doi: [10.1089/ten.TEB.2013.0664](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0664). Epub 2014 Apr 22. PMID: 24552279.
39. Kangari P, Talaei-Khozani T, Razeghian-Jahromi I, Razmkhah M. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Nov 23;11(1):492. doi: [10.1186/s13287-020-02001-1](https://doi.org/10.1186/s13287-020-02001-1). PMID: 33225992; PMCID: PMC7681994.
40. Chang YH, Liu HW, Wu KC, Ding DC. Mesenchymal Stem Cells and Their Clinical Applications in Osteoarthritis. *Cell Transplant*. 2016;25(5):937-50. doi: [10.3727/096368915X690288](https://doi.org/10.3727/096368915X690288). Epub 2015 Dec 18. PMID: 26688464.
41. Kim GB, Shon OJ. Current perspectives in stem cell therapies for osteoarthritis of the knee. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jul;37(3):149-158. doi: [10.12701/yujm.2020.00157](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00157). PMID: 32279478; PMCID: PMC7384917.
42. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin 39600681; PMCID: PMC11590007.
22. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012 May 9;2(2012). doi: <https://doi.org/10.3402/pba.v2i0.17470>. PMID: 22662293; PMCID: PMC3364606.
23. Doherty M. Risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Lancet*. 2001 Sep 8;358(9284):775-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06006-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06006-8). PMID: 11564477.
24. Neogi T, Zhang Y. Osteoarthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar;23(2):185-91. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834307eb>. PMID: 21206274; PMCID: PMC3156556.
25. Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):276-83. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000161>. PMID: 25775186; PMCID: PMC4405030.
26. Shumnalieva R, Kotov G, Ermencheva P, Monov S. Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches in Obesity-Related Knee Osteoarthritis. *Biomedicines*. 2023 Dec 20;12(1):9. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010009>. PMID: 38275369; PMCID: PMC10812969.
27. Liang Y, Li J, Wang Y, He J, Chen L, Chu J, Wu H. Platelet Rich Plasma in the Repair of Articular Cartilage Injury: A Narrative Review. *Cartilage*. 2022 Jul-Sep;13(3):19476035221118419. doi: <https://doi.org/10.1177/19476035221118419>. PMID: 36086807; PMCID: PMC9465610.
28. Sánchez M, Beitia M, Pompei O, Jorquera C, Sánchez P, Knörr J, et al. Isolation, Activation, and Mechanism of Action of Platelet-Rich Plasma and Its Applications for Joint Repair. *Regenerative Medicine: IntechOpen*; 2020. DOI: [10.5772/intechopen.90543](https://doi.org/10.5772/intechopen.90543)
29. Yu D, Zhao J, Zhao K. The efficacy of platelet-rich plasma preparation protocols in the treatment of osteoarthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2025 Jun 24;20(1):614. doi: [10.1186/s13018-025-06026-1](https://doi.org/10.1186/s13018-025-06026-1). PMID: 40551225; PMCID: PMC12186406.
30. Kale P, Patel H, Jaiswal AM. Mechanisms, Efficacy, and Clinical Applications of Platelet-Rich Plasma in Tendinopathy: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jul 29;16(7):e65636. doi: [10.7759/cureus.65636](https://doi.org/10.7759/cureus.65636). PMID: 39205774; PMCID: PMC11350620.
31. Bagheri K, Shekhar A, Kwok E, Dungy D, Stewart SL, Jamali AA. Platelet rich plasma compared to viscosupplementation in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials with 6 month and 12 month follow-up. *J Exp Orthop*. 2025 Jul 18;12(3):e70335. doi: [10.1002/jeo2.70335](https://doi.org/10.1002/jeo2.70335). PMID: 40689098; PMCID: PMC12272809.
32. Raeissadat SA, Rahimi M, Rayegani SM, Moradi N. Cost-utility analysis and net monetary benefit of Platelet Rich Plasma (PRP), intra-articular

- [10.1016/j.semarthrit.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009). Epub 2018 Jan 31. PMID: 29496227.
52. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997 Jul;242(1):27-33. doi: [10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x). PMID: 9260563.
53. Webner D, Huang Y, Hummer CD 3rd. Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others? *Cartilage*. 2021 Dec;13(1 suppl):1619S-1636S. doi: [10.1177/19476035211017320](https://doi.org/10.1177/19476035211017320). Epub 2021 May 28. PMID: 34044600; PMCID: PMC8808930.
54. Migliorini F, Maffulli N, Schäfer L, Kubach J, Betsch M, Pasurka M. Less Pain with Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis Compared to Placebo: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Nov 20;17(11):1557. doi: [10.3390/ph17111557](https://doi.org/10.3390/ph17111557); PMCID: PMC11597132.
55. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, Court R, Biant LC, Metcalfe A, Waugh N. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Feb;21(6):1-294. doi: [10.3310/hta21060](https://doi.org/10.3310/hta21060). PMID: 28244303; PMCID: PMC5346885.
56. Davies RL, Kuiper NJ. Regenerative Medicine: A Review of the Evolution of Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) Therapy. *Bioengineering (Basel)*. 2019 Mar 13;6(1):22. doi: [10.3390/bioengineering6010022](https://doi.org/10.3390/bioengineering6010022). PMID: 30871236; PMCID: PMC6466051.
57. Ogura T, Mosier BA, Bryant T, Minas T. A 20-Year Follow-up After First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med*. 2017 Oct;45(12):2751-2761. doi: [10.1177/0363546517716631](https://doi.org/10.1177/0363546517716631). Epub 2017 Jul 26. PMID: 28745972.
58. McCarthy HS, McCall IW, Williams JM, Mennan C, Dugard MN, Richardson JB, Roberts S. Magnetic Resonance Imaging Parameters at 1 Year Correlate With Clinical Outcomes Up to 17 Years After Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthop J Sports Med*. 2018 Aug 7;6(8):2325967118788280. doi: [10.1177/2325967118788280](https://doi.org/10.1177/2325967118788280). PMID: 30094269; PMCID: PMC6081761.
59. Roberts S, Menage J, Sandell LJ, Evans EH, Richardson JB. Immunohistochemical study of collagen types I and II and procollagen IIA in human cartilage repair tissue following autologous chondrocyte implantation. *Knee*. 2009 Oct;16(5):398-404. doi: [10.1016/j.knee.2009.02.004](https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.02.004). Epub 2009 Mar 9. PMID: 19269183; PMCID: PMC2739934.
60. Sharma A, Rees D, Roberts S, Kuiper NJ. A case study: Glycosaminoglycan profiles of autologous chondrocyte implantation (ACI) tissue improve as the tissue matures. *Knee*. 2017 Jan;24(1):149-157. doi: [10.1016/j.knee.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.10.002). Epub 2016 Oct 20. PMID: 27773574.
61. McCarthy HS, Roberts S. A histological comparison of the repair tissue formed when using M, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Mar;19(3):219-25. doi: [10.1111/1756-185X.12670](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12670). PMID: 25990685.
43. Kim GB, Shon OJ. Current perspectives in stem cell therapies for osteoarthritis of the knee. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jul;37(3):149-158. doi: [10.12701/yujm.2020.00157](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00157). PMID: 32279478; PMCID: PMC7384917.
44. Madry H, Gao L, Eichler H, Orth P, Cucchiari M. Bone Marrow Aspirate Concentrate-Enhanced Marrow Stimulation of Chondral Defects. *Stem Cells Int*. 2017;2017:1609685. doi: [10.1155/2017/1609685](https://doi.org/10.1155/2017/1609685). PMID: 28607559; PMCID: PMC5451778.
45. Song Y, Zhang J, Xu H, Lin Z, Chang H, Liu W, Kong L. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat*. 2020 Apr 27;24:121-130. doi: [10.1016/j.jot.2020.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.03.015). PMID: 32913710; PMCID: PMC7452318.
46. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells Int*. 2019 Apr 9;2019:9628536. doi: [10.1155/2019/9628536](https://doi.org/10.1155/2019/9628536). PMID: 31093291; PMCID: PMC6481040.
47. Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Dec;28(12):3827-3842. doi: [10.1007/s00167-020-05859-z](https://doi.org/10.1007/s00167-020-05859-z). Epub 2020 Jan 31. PMID: 32006075; PMCID: PMC7669782.
48. Razak HRBA, Corona K, Totlis T, Chan LYT, Salreta JF, Sleiman O, Vasso M, Baums MH. Mesenchymal stem cell implantation provides short-term clinical improvement and satisfactory cartilage restoration in patients with knee osteoarthritis but the evidence is limited: a systematic review performed by the early-osteoarthritis group of ESSKA-European knee associates section. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Dec;31(12):5306-5318. doi: [10.1007/s00167-023-07575-w](https://doi.org/10.1007/s00167-023-07575-w). Epub 2023 Sep 22. PMID: 37737920; PMCID: PMC10719133.
49. Aixirefu A, Chen R, Wang H. Clinical efficacy of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in the therapy of osteoarthritis: a meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2024 Sep 15;16(9):4256-4267. doi: [10.62347/JUJV3321](https://doi.org/10.62347/JUJV3321). PMID: 39398550; PMCID: PMC11470341.
50. Cai Z, Zhang H, Wei Y, Wu M, Fu A. Shear-thinning hyaluronan-based fluid hydrogels to modulate viscoelastic properties of osteoarthritis synovial fluids. *Biomater Sci*. 2019 Aug 1;7(8):3143-3157. doi: [10.1039/c9bm00298g](https://doi.org/10.1039/c9bm00298g). Epub 2019 Jun 6. PMID: 31168540.
51. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):168-175. doi:

- problems based on the fuzzy comprehensive analysis method. *Food Science and Technology* 2022;42. [10.1590/fst.47321](https://doi.org/10.1590/fst.47321)
71. Samimi G, Heckman-Stoddard BM, Holmberg C, Tennant B, Sheppard BB, Coa KI, Kay SS, Ford LG, Szabo E, Minasian LM. Cancer Prevention in Primary Care: Perception of Importance, Recognition of Risk Factors and Prescribing Behaviors. *Am J Med.* 2020 Jun;133(6):723-732. doi: [10.1016/j.amjmed.2019.11.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.11.017). Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862335; PMCID: PMC7293933.
72. Sasnauskas G, Manakova E, Lapėnas K, Kauneckaitė K, Siksnys V. DNA recognition by Arabidopsis transcription factors ABI3 and NGA1. *FEBS J.* 2018 Nov;285(21):4041-4059. doi: [10.1111/febs.14649](https://doi.org/10.1111/febs.14649). Epub 2018 Sep 21. PMID: 30183137.
73. Schwede M, Lee RY, Zhuo H, Kangelaris KN, Jauregui A, Vessel K, Belzer A, Deiss T, Matthey MA, Liu KD, Calfee CS. Clinician Recognition of the Acute Respiratory Distress Syndrome: Risk Factors for Under-Recognition and Trends Over Time. *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):830-837. doi: [10.1097/CCM.0000000000004328](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004328). PMID: 32317598; PMCID: PMC7335674.
74. Muertizha M, Cai X, Ji B, Aimaiti A, Cao L. Factors contributing to 1-year dissatisfaction after total knee arthroplasty: a nomogram prediction model. *J Orthop Surg Res.* 2022 Jul 28;17(1):367. doi: [10.1186/s13018-022-03205-2](https://doi.org/10.1186/s13018-022-03205-2). PMID: 35902950; PMCID: PMC9330701.
75. Sharma S, Pandey CR, Baral R, Thapa R, Dahal S, Dware P. Patient Reported Outcome of Total Knee Arthroplasty using WOMAC Score. *Civil Medical Journal.* 2024 Jun 5;2(1):5-8. DOI: [10.59338/cmj.34](https://doi.org/10.59338/cmj.34)
76. Gordon AM, Vatti L, Mont MA. Smart Knee Implants and Functional Outcome for Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2025 Jul;38(8):397-402. doi: [10.1055/a-2550-2187](https://doi.org/10.1055/a-2550-2187). Epub 2025 Mar 4. PMID: 40037527.
77. Riantho A, Butarbutar JCP, Fidiarianto K, Elson E, Irvan I, Haryono H, Prasetyo JN. Radiographic Outcomes of Robot-Assisted Versus Conventional Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JB JS Open Access.* 2023 May 15;8(2):e23.00010. doi: [10.2106/JBJS.OA.23.00010](https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.23.00010). PMID: 37197698; PMCID: PMC10184987.
78. Dooley, J, Goedderz, C, Hardt, K, Peabody, M, Weissman, J. P, Plantz, M. A, & Hilow, H. (2025). Outcomes of elective total knee arthroplasty in nonagenarians and centenarians. *Current Orthopaedic Practice*, 36(2). [10.1097/BCO.0000000000001289](https://doi.org/10.1097/BCO.0000000000001289)
79. Bettencourt JW, Wyles CC, Fruth KM, Osmon DR, Hanssen AD, Berry DJ, Abdel MP. Outcomes of Primary Total Knee Arthroplasty Following Septic Arthritis of the Native Knee: A Case-Control Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 Sep 15;103(18):1685-1693. doi: [10.2106/JBJS.20.01678](https://doi.org/10.2106/JBJS.20.01678). PMID: 34524216.
- either ChondroGide® or periosteum during autologous chondrocyte implantation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Dec;21(12):2048-57. doi: [10.1016/j.joca.2013.10.004](https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.004). Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161708.
62. Niemeyer P, Porichis S, Steinwachs M, Erggelet C, Kreuz PC, Schmal H, Uhl M, Ghanem N, Südkamp NP, Salzmann G. Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):150-7. doi: [10.1177/0363546513506593](https://doi.org/10.1177/0363546513506593). Epub 2013 Oct 21. PMID: 24145948.
63. Gille J, Behrens P, Schulz AP, Oheim R, Kienast B. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation: A Clinical Follow-Up at 15 Years. *Cartilage.* 2016 Oct;7(4):309-15. doi: [10.1177/1947603516638901](https://doi.org/10.1177/1947603516638901). Epub 2016 Apr 6. PMID: 27688839; PMCID: PMC5029570.
64. Filardo G, Kon E, Andriolo L, Di Matteo B, Balboni F, Marcacci M. Clinical profiling in cartilage regeneration: prognostic factors for midterm results of matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation. *Am J Sports Med.* 2014 Apr;42(4):898-905. doi: [10.1177/0363546513518552](https://doi.org/10.1177/0363546513518552). Epub 2014 Jan 30. PMID: 24481827.
65. Vonk LA, de Windt TS, Kragten AH, Beekhuizen M, Mastbergen SC, Dhert WJ, Lafeber FP, Creemers LB, Saris DB. Enhanced cell-induced articular cartilage regeneration by chondrons; the influence of joint damage and harvest site. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1910-7. doi: [10.1016/j.joca.2014.08.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.08.005). Epub 2014 Aug 20. PMID: 25151084.
66. Becher C, Laute V, Fickert S, Zinser W, Niemeyer P, John T, Diehl P, Kolombe T, Siebold R, Fay J. Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: results of a prospective, randomised, controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2017 May 12;12(1):71. doi: [10.1186/s13018-017-0570-7](https://doi.org/10.1186/s13018-017-0570-7). PMID: 28499391; PMCID: PMC5429514.
67. Rothdiener M, Uynuk-Ool T, Südkamp N, Aurich M, Grodzinsky AJ, Kurz B, Rolaußs B. Human osteoarthritic chondrons outnumber patient- and joint-matched chondrocytes in hydrogel culture-Future application in autologous cell-based OA cartilage repair? *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 Feb;12(2):e1206-e1220. doi: [10.1002/term.2516](https://doi.org/10.1002/term.2516). Epub 2017 Nov 8. PMID: 28714570.
68. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012 Aug 17;337(6096):816-21. doi: [10.1126/science.1225829](https://doi.org/10.1126/science.1225829). Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745249; PMCID: PMC6286148.
69. Seidl CI, Fulga TA, Murphy CL. CRISPR-Cas9 targeting of MMP13 in human chondrocytes leads to significantly reduced levels of the metalloproteinase and enhanced type II collagen accumulation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Jan;27(1):140-147. doi: [10.1016/j.joca.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.001). Epub 2018 Sep 15. PMID: 30223022.
70. Zhao Y, Talha M. Evaluation of food safety

- 2022 Nov 7;12(11):1799. doi: [10.3390/life12111799](https://doi.org/10.3390/life12111799). PMID: 36362955; PMCID: PMC9697481.
87. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials-a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol*. 2015 May;12(5):312-6. doi: [10.1038/nrcardio.2015.33](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.33). Epub 2015 Mar 17. PMID: 25781411.
88. Guelfi, G; Capaccia, C; Anipchenko, P; Ciancabilla, F; Oommen, O.P; Bufalari, A; Zerani, M; Maranesi, M. Mimic miRNA and Anti-miRNA Activated Scaffolds as a Therapeutic Strategy to Promote Bone, Cartilage, and Skin Regeneration. *Macromol* 2024, 4, 165-189. [10.3390/macromol402000](https://doi.org/10.3390/macromol402000)
89. Jamshidi A, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Machine-learning-based patient-specific prediction models for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan;15(1):49-60. doi: [10.1038/s41584-018-0130-5](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0130-5). PMID: 30523334.
90. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. *EFORT Open Rev*. 2021 Jun 28;6(6):501-509. doi: [10.1302/2058-5241.6.210026](https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210026). PMID: 34267940; PMCID: PMC8246115.
91. Zhao J, Liang G, Han Y, Yang W, Xu N, Luo M, Pan J, Liu J, Zeng LF. Combination of mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2022 Nov 16;12(11):e061008. doi: [10.1136/bmjopen-2022-061008](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061008). PMID: 36385022; PMCID: PMC9670925.
92. Rai D, Singh J, Somashekarappa T, Singh A. Platelet-rich plasma as an effective biological therapy in early-stage knee osteoarthritis: One year follow up. *SICOT J*. 2021;7:6. doi: [10.1051/sicotj/2021003](https://doi.org/10.1051/sicotj/2021003). Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646116; PMCID: PMC7919502.
80. Tirumala V, Klemm C, Oganseyan R, Walker P, Padmanabha A, Kwon YM. Outcomes of Tourniquet-Less Revision Total Knee Arthroplasty: A Matched Cohort Analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021 Dec 15;29(24):e1343-e1352. doi: [10.38103/jcmhch.92.4](https://doi.org/10.38103/jcmhch.92.4). PMID: 34037577.
81. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, Davis TT. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Apr 16:rapm-2018-100356. doi: [10.1136/rapm-2018-100356](https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356). Epub ahead of print. PMID: 30992411.
82. Zha K, Sun Z, Yang Y, Chen M, Gao C, Fu L, Li H, Sui X, Guo Q, Liu S. Recent Developed Strategies for Enhancing Chondrogenic Differentiation of MSC: Impact on MSC-Based Therapy for Cartilage Regeneration. *Stem Cells Int*. 2021 Mar 20;2021:8830834. doi: [10.1155/2021/8830834](https://doi.org/10.1155/2021/8830834). PMID: 33824665; PMCID: PMC8007380.
83. Thomas BL, Eldridge SE, Nosrati B, Alvarez M, Thorup AS, Nalesso G, Caxaria S, Barawi A, Nicholson JG, Perretti M, Gaston-Massuet C, Pitzalis C, Maloney A, Moore A, Jupp R, Dell'Accio F. WNT3A-loaded exosomes enable cartilage repair. *J Extracell Vesicles*. 2021 May;10(7):e12088. doi: [10.1002/jev2.12088](https://doi.org/10.1002/jev2.12088). Epub 2021 May 19. PMID: 34025953; PMCID: PMC8134720.
84. Hao Y. The design and manufacture of multi-layered hydrogel-based constructs for articular cartilage/osteochondral reconstruction [dissertation]. Liverpool: University of Liverpool; 2022.
85. Konnyu KJ, Thoma LM, Cao W, Aaron RK, Panagiotou OA, Bhuma MR, Adam GP, Balk EM, Pinto D. Rehabilitation for Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2023 Jan 1;102(1):19-33. doi: [10.1097/PHM.0000000000002008](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002008). Epub 2022 Mar 12. PMID: 35302953; PMCID: PMC9464796.
86. Braaten JA, Banovetz MT, DePhillipo NN, Familiari F, Russo R, Kennedy NI, LaPrade RF. Biomarkers for Osteoarthritis Diseases. *Life* (Basel).