

Systematic reviews

The potential of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: a review of systematic reviews

Farzaneh Forozesh¹, Bina Eftekharsadat¹, Arash Babaei-Ghazani², Ahmadsreza Badali³,
Sina Hamzehzadeh³, Sina Naghilou³, Sanam Dolati¹, Hanieh Salehi-pourmehr^{4*}

¹Physical Medicine & Rehabilitation Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

²Neuromusculoskeletal Research Center, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

⁴Research Center for Evidence-Based Medicine, Iranian EBM Center: A Joanna Briggs Institute Center of Excellence, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 11 May 2025

Revised: 25 Jun 2025

Accepted: 28 Jun 2025

ePublished: 30 Jul 2025

Keywords:

- Mesenchymal stem cells
- Osteoarthritis
- Systematic review
- Intra-articular injection
- Knee

Abstract

Background. Knee osteoarthritis is a common chronic disease that causes significant disability in older adults. This umbrella review, based on published systematic reviews and meta-analyses, evaluated the effectiveness of mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis.

Methods. We selected systematic reviews of interventional studies in English that evaluated the effectiveness of intra-articular injection of mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis. We critically appraised systematic reviews using the Joanna Briggs Institute checklist.

Results. Of the 246 database search records after removing duplicates, eight studies published between 2018 and 2023 were included in this review. The studies reported significant improvements in pain reduction in patients with knee osteoarthritis after administration of mesenchymal stem cells with satisfactory safety issues.

Conclusion. While the evidence for the efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis is promising, further research is needed to establish its role as a definitive treatment option.

Practical Implications. This review's findings suggest that intra-articular injection of mesenchymal stem cells holds promise as an effective and safe treatment for knee osteoarthritis. The limited number of primary studies and the high level of risk of bias were the main limitations of the evidence, suggesting caution in making clinical recommendations based on this study's findings.

How to cite this article: Forozesh F, Eftekharsadat B, Babaei-Ghazani A, Badali A, Hamzehzadeh S, Naghilou S, Dolati S, Salehi-pourmehr H. The potential of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: a review of systematic reviews. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(3):247-260. doi: 10.34172/mj.025.34052. Persian.

*Corresponding author; Email: Poormehrh@yahoo.com

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Knee Osteoarthritis (OA) is a common chronic disease that causes significant disability in the elderly, and it is the fourth-leading cause of disability worldwide. According to estimates, 250 million individuals worldwide are affected by this condition, which is becoming increasingly common due to a combination of aging, obesity, and an increase in the number of injured joints. The most noticeable OA symptoms are pain, stiffness, and locomotor restriction. Mesenchymal stem cells have the potential for regenerative, chondrogenic, and immunomodulatory effects and have been suggested to be effective for knee OA. The most common method of administering MSCs for patients with knee osteoarthritis is intra-articular injection. This umbrella review aimed to evaluate the efficacy of mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis, based on the published systematic reviews and meta-analyses.

Methods

This study used the Joanna Briggs Institute's (JBI) umbrella review methodology and the Cochrane Handbook's systematic review methodology. PubMed, Scopus, ProQuest, Web of Science, and the Cochrane Library were thoroughly searched. Search strategy in PubMed was (((("Osteoarthritis"[Mesh]) OR (((((((Osteoarthritis[Title/Abstract]) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Arthritis[Title/Abstract])) OR (Arthritis[Title/Abstract])) OR ("Degenerative Arthritis"[Title/Abstract])) OR ("Degenerative Arthritis"[Title/Abstract])) AND ((("Mesenchymal Stem Cells"[Mesh]) OR (((((((("Wharton's Jelly Cell"[Title/Abstract]) OR ("Wharton's Jelly Cell"[Title/Abstract])) OR ("Wharton's Jelly Cell"[Title/Abstract])) OR ("Mesenchymal Stem Cell"[Title/Abstract])) OR ("Mesenchymal Stem Cell"[Title/Abstract])) OR ("Mesenchymal Progenitor Cell"[Title/Abstract])) OR ("Bone Marrow Stromal Cell"[Title/Abstract])) OR ("Bone

Marrow Stromal Stem Cell"[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh])) OR (((((((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Systematic Reviews"[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analysis"[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analyses"[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analyses"[Title/Abstract])) OR ("Clinical Trial Overview"[Title/Abstract])))). Also, the list of sources and references of all selected articles and reports was reviewed and added to the study if they were eligible. We selected systematic reviews of interventional studies in English that evaluated the efficacy and/or safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis. The information was gathered via a regular data extraction form. The review authors pre-tested the form before data extraction. One review author extracted the data, while a second review author thoroughly cross-checked it. The second review author discovered extraction errors, which both authors fixed via a consensus meeting. The JBI critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses was used to evaluate the essential appraisal of systematic reviews. The results were narratively synthesized.

Results

Of the 246 database search records after removing duplicates, eight studies published between 2018 and 2023 were included in this review. Studies have reported significant improvements in pain reduction, functional outcomes, and cartilage regeneration after administration of mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis, with satisfactory safety issues. Visual analogue scale (VAS) and the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) were the most commonly reported outcomes in meta-analyses. The findings of this review suggest that intra-articular injection of mesenchymal stem cells holds promise as an

effective and safe treatment for knee osteoarthritis. However, there are still outstanding concerns about the clinical significance of these findings. One of this umbrella review's main limitations and critical implications was the small number of primary studies. This limitation directly affects the conclusions' strength and the findings' generalizability. The small number of primary studies in each meta-analysis often resulted in small overall sample sizes, which reduced the precision of estimates of treatment effects and increased uncertainty about the clinical significance of the results. The included studies had limitations in study design and sample size, and the heterogeneity of findings was considerable. This variation in study characteristics makes it difficult to reach clear conclusions about the safety and effectiveness of intra-articular injection of mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis. In this context, another limitation is that we did not consider the outcome of the risk of bias assessment as a criterion for either including or excluding articles in the review. However, our search strategy followed the standard methodology for systematic reviews, which resulted in coverage of all evidence in this area. In addition, there are still several unanswered questions

regarding optimal dosage, administration methods, frequency, duration of treatment, and long-term outcomes, which remain areas of ongoing research and debate on this topic.

Conclusion

The limited number of primary studies and the high risk of bias were the main limitations of the evidence, suggesting caution in making clinical recommendations based on the findings of this study. The initial conclusions of this umbrella review support the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell therapy in managing knee osteoarthritis. With continued advances in regenerative medicine, mesenchymal stem cell therapy appears to have the potential to improve the quality of life of individuals worldwide and is an effective treatment for knee osteoarthritis, either alone or as an adjunct therapy. Given the limitations of the evidence, more comprehensive studies with larger sample sizes and more rigorous methodological approaches are recommended. Clinical trial studies with longer and more consistent follow-ups, with greater emphasis on confounding factors and the development of accurate screening tools for patient-reported symptoms, are needed for a definitive conclusion.

پتانسیل تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت زانو: مروری بر مطالعات مرور نظاممند

فرزانه فروزش^۱، بینا افتخارسادات^۱، آرش بابایی غازانی^۲، احمدرضا بدلی^۳، سینا حمزه‌زاده^۳، سینا نقی‌لو^۳، صنم دولتی^۱، هانیه صالحی پورمهر^{۴*}

^۱مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲مرکز تحقیقات بیماری‌های عصبی، عضلانی و اسکلتی، گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۳کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۴مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، قطب علمی پزشکی مبتنی بر شواهد ایران، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. استئوآرتریت زانو یک بیماری مزمن شایع است که منجر به ناتوانی قابل توجهی در سالمندان می‌شود. هدف این مطالعه چتری، ارزیابی اثربخشی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو، بر اساس مروهای نظاممند و فراتحلیل‌های منتشر شده است.

روش کار. مروهای نظاممند انگلیسی زبان مطالعات مداخله‌ای که اثربخشی تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر استئوآرتریت زانو را بررسی کرده بودند، انتخاب شدند. ارزیابی انتقادی مروهای نظاممند با استفاده از چک‌لیست موسسه جونا بریگز انجام گرفت.

یافته‌ها. از میان ۲۴۶ مقاله جستجو شده در پایگاه‌های اطلاعاتی، پس از حذف موارد تکراری، ۸ مطالعه منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ در این مرور وارد شدند. این مطالعات بهبودهای معنی‌داری در کاهش درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی گزارش کرده‌اند و نتایج از نظر ایمنی نیز رضایت‌بخش بوده‌اند.

نتیجه‌گیری. با وجود شواهد امیدوارکننده در زمینه اثربخشی و ایمنی تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان استئوآرتریت زانو، همچنان انجام پژوهش‌های بیشتر برای تعیین جایگاه قطعی این روش به عنوان یک گزینه درمانی ضروری است.

پیامدهای عملی. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، روشی نویدبخش برای درمان موثر و ایمن استئوآرتریت زانو است. با این حال، محدود بودن مطالعات اولیه و وجود خطر سوگیری بالا در برخی پژوهش‌ها، نشان‌دهنده لزوم احتیاط در ارائه توصیه‌های بالینی بر اساس این شواهد است.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۲/۲۱
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۴/۴
پذیرش: ۱۴۰۴/۴/۰۷
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۵/۰۸

کلیدواژه‌ها:

- سلول‌های بنیادی مزانشیمی
- استئوآرتریت
- مرور نظاممند
- تزریق داخل مفصلی
- زانو

مقدمه

می‌کنند و حدود ۲۴۲ میلیون نفر به آرتروز مفصل زانو مبتلا هستند. علاوه بر این، با افزایش جمعیت سالمندان و روند روبه‌رشد چاقی، شیوع این بیماری نیز در حال افزایش است.^۱ این بیماری تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران دارد.^۲ در حال حاضر، روش‌های

استئوآرتریت زانو یک بیماری جهانی است که همه نژادها، هر دو جنس و افراد در سنین مختلف را درگیر می‌کند، اما شیوع آن در میان افراد چاق و سالمندان بیشتر است. طبق آخرین آمار سازمان جهانی بهداشت، در حال حاضر حدود ۳۰۰ میلیون نفر با استئوآرتریت زندگی

*نویسنده مسؤول: ایمیل: Poormehr@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز ۴.۰ CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

درمانی متعددی برای استئوآرتریت زانو وجود دارد که شامل فیزیوتراپی، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای تسکین‌دهنده درد، اسید هیالورونیک، پلاسمای غنی از پلاکت، تزریقات درون مفصلی مبتنی بر کورتیکواستروئید و حتی برخی روش‌های طب سنتی می‌شود. مطالعاتی نیز اثربخشی برخی مکمل‌های گیاهی نظیر عصاره زردچوبه و گیاه سنجد را گزارش کرده‌اند.^{۲-۵} این نوع درمان‌ها، به‌ویژه به دلایل فرهنگی، مورد استقبال جوامع مختلف قرار گرفته‌اند، هرچند که درخصوص اثربخشی و ایمنی آنها، نیاز به مطالعات بیشتر احساس می‌شود.^۸ تمام روش‌های درمانی یاد شده صرفاً در کاهش علائم بیماری نقش دارند، ممکن است با عوارض جانبی همراه باشند^۹ و قادر به ترمیم غضروف آسیب‌دیده نیستند. در نهایت، با پیشرفت بیماری، اغلب بیماران نیازمند انجام آرتروپلاستی کامل زانو خواهند بود.^{۱۰-۱۴} سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌هایی چندتوان هستند که قابلیت تمایز به انواع سلول‌های مختلف، از جمله سلول‌های غضروفی را دارند.^{۱۵-۱۷} این سلول‌ها می‌توانند از منابع مختلفی از جمله مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف، مایع آمنیوتیک، پالپ دندان، بافت سینوویال، خون محیطی و عضلات اسکلتی استخراج شوند. در میان این منابع، مغز استخوان شایع‌ترین و پراستفاده‌ترین منبع است.^{۱۸، ۱۹} مغز استخوان نسبت به سایر منابع دارای مزایایی است، از جمله: فراهم کردن غلظت بالایی از سلول‌های بنیادی در حجم کم، دسترسی آسان، عدم نیاز به کاتتروریدی مرکزی و حذف نیاز به فرآیند آفریزس که روشی پیچیده و پرهزینه است. از دیگر مزایای سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توان به توانایی آنها در بازسازی غضروف آسیب‌دیده و کاهش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت اشاره کرد.^{۲۰-۲۳} اگرچه تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای استئوآرتریت زانو پیشنهاد شده است، اما شواهد موجود در زمینه اثربخشی آن هنوز محدود است.^{۲۴} بر همین اساس، هدف مطالعه حاضر، ارزیابی اثربخشی این نوع تزریق در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو با مرور مطالعات نظام‌مند و متاآنالیزهای موجود است. در این مطالعه، آخرین پیشرفت‌های تحقیقاتی مرتبط با این روش درمانی گردآوری و تحلیل شده‌اند.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری چتری است که به بررسی اثربخشی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو می‌پردازد. جمعیت مورد مطالعه در این مرور، بیماران مبتلا به

مروری روایتی، خلاصه مقالات ارائه شده در کنگره ها و مطالعات ریتکت شده بود.

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه، یافته ها به صورت روایی بیان شدند و تجزیه و تحلیل آماری مجدد در این بررسی انجام نشده است.

یافته ها

در جستجوی اولیه، ۴۴۵ مقاله به دست آمد که پس از فرآیند غربالگری، ۸ مقاله^{۲۸-۳۵} (شامل ۲ مطالعه همراه با انجام فراتحلیل مقایسه گروه های مداخله و کنترل) در بررسی نظام مند وارد شدند. فرآیند انتخاب مطالعه در نمودار جریان PRISMA (نمودار ۱) و جزئیات مطالعات وارد شده در جدول ۲ ارائه شده است. همه مطالعات بین سال های ۲۰۱۸ و ۲۰۲۳ منتشر شده اند و مقیاس آنالوگ بصری (VAS) و شاخص آرتريت دانشگاه های اونتاریو و مک مستر (WOMAC) رایج ترین پیامدهای گزارش شده در فراتحلیل ها بودند. نتایج ارزیابی خطر سوگیری در جدول ۳ گزارش شده است. در مطالعات اولیه، اثربخشی تزریق داخل مفصلی سلول های بنیادی مزانشیمی (با هر منشأ شامل بافت چربی، بند ناف، جفت و مغز استخوان) در مقایسه با تزریق دارونما، هیالورونیک اسید یا درمان علامتی بررسی شد؛ دوز سلول های تزریق شده از ۱۰^۶*۲۰ تا ۱۰^۶*۱۰۰ متغیر بود و مدت زمان پیگیری نیز بین ۶ تا ۱۲ ماه تعیین شده بود. این مطالعات عموماً بهبود آماری معناداری در کاهش درد با ایمنی قابل قبول گزارش کرده اند.

اثربخشی

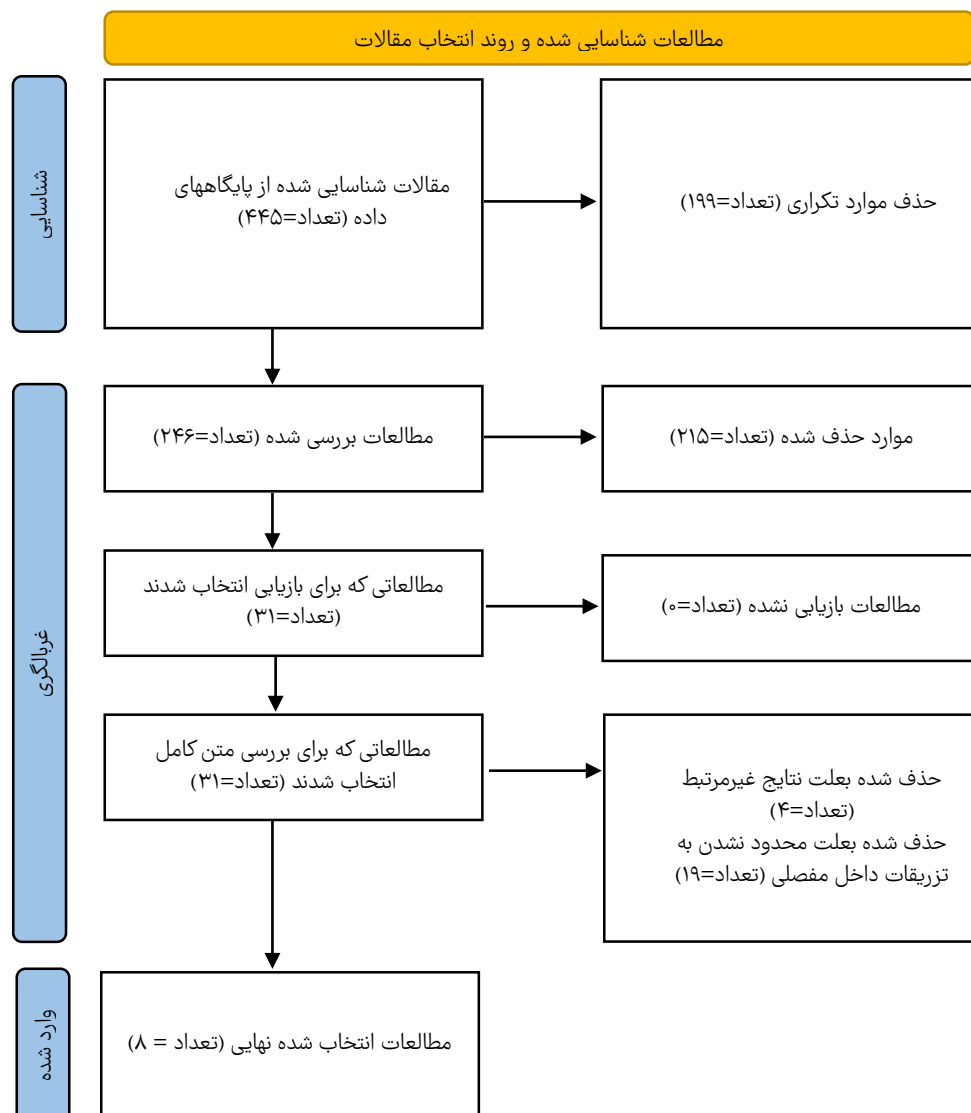
دای و همکارانش با جستجوی نظام مند در PubMed، Embase، Scopus و کتابخانه کاکرین تا آوریل ۲۰۲۰، کارآزمایی های تصادفی سازی شده و کنترل شده را شناسایی کردند و گزارش دادند که تزریق داخل مفصلی سلول های بنیادی مزانشیمی در مقایسه با دارونما یا هیالورونیک اسید در کاهش درد و بهبود عملکرد برتری نداشت، هرچند در آنالیز زیرگروه، کاهش درد نسبت به هیالورونیک اسید معنادار بود اما تفاوتی در عملکرد حرکتی و سفتی مفصل مشاهده نشد.^{۲۸} ما و همکاران در بررسی نظام مند و فراتحلیل خود، ۱۰ کارآزمایی تصادفی کنترل شده با مجموع ۳۳۵ بیمار را بررسی کردند و نشان دادند که این تزریق ها در کوتاه مدت (۶ تا ۱۲ ماه) در کاهش درد و بهبود عملکرد حرکتی نسبت به سایر درمان ها مؤثر و ایمن است، اما به دلیل محدودیت تعداد مطالعات، فراتحلیل زیرگروه ها انجام نشد و ۷ مطالعه دارای خطر سوگیری بالا بودند.^{۳۲}

شکره و همکاران با تحلیل ۱۰ مطالعه (شامل ۶ کارآزمایی بالینی) گزارش کردند که تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در کوتاه مدت مؤثر و ایمن است ولی فراتحلیل انجام نشد و نیمی از کارآزمایی ها دارای ریسک تورش بالا بودند.^{۳۴}

ها و همکاران با جستجوی نظام مند در چند پایگاه اطلاعاتی، نشان دادند که این سلول ها در پیگیری کوتاه مدت، به بهبود درد و عملکرد و نیز ترمیم غضروف کمک می کنند، اما شواهد موجود محدود است و تنها یکی از مطالعات کیفیت مطلوبی داشت.^{۳۱}

جدول ۱. جزئیات روش جستجو (تاریخ انجام جستجو، ۷ جولای ۲۰۲۲)

نتایج	استراتژی	پایگاه
178	(((("Osteoarthritis"[Mesh]) OR (((((((Osteoarthritis[Title/Abstract]) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Arthrosis[Title/Abstract])) OR (Arthroses[Title/Abstract])) OR ("Degenerative Arthritides"[Title/Abstract]) OR ("Degenerative Arthritis"[Title/Abstract])) AND (((("Wharton Jelly Cell"[Title/Abstract]) OR ("Wharton's Jelly Cell"[Title/Abstract])) OR ("Whartons Jelly Cell"[Title/Abstract]) OR ("Mesenchymal Stem Cell"[Title/Abstract]) OR ("Mesenchymal Stromal Cell"[Title/Abstract]) OR ("Mesenchymal Progenitor Cell"[Title/Abstract]) OR ("Bone Marrow Stromal Cell"[Title/Abstract]) OR ("Bone Marrow Stromal Stem Cell"[Title/Abstract])) AND (((("Systematic Review"[Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh])) OR (((("Systematic Review"[Title/Abstract]) OR ("Systematic Reviews"[Title/Abstract]) OR ("Meta-Analysis"[Title/Abstract]) OR ("Meta-Analyses"[Title/Abstract]) OR ("Meta Analyses"[Title/Abstract]) OR ("Clinical Trial Overview"[Title/Abstract]))	PubMed
	مجموع نتایج پایگاه های جستجو شده: ۴۴۵	
	مجموع نتایج پس از حذف موارد تکراری: ۲۴۶	



نمودار ۱. روند انتخاب مقالات

جدول ۲. ویژگی‌های مطالعات وارد شده.

مطالعه	تاریخ جستجوی نهایی	پایگاه‌های اطلاعاتی	تعداد مطالعات	ارزیابی سوگیری	بیماران	جزئیات مداخله	فرا تحلیل‌های انجام شده
دای و همکاران ۲۰۲۰	آوریل ۲۰۲۰	Embase، PubMed، Cochrane، Scopus	13	ابزار Cochrane	آرتروز زانو بر اساس معیار کالج روماتولوژی آمریکا	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی	VAS for pain، WOMAC pain score، WOMAC function scale، WOMAC stiffness score، WOMAC total score

مطالعه	تاریخ جستجوی نهایی	پایگاه‌های اطلاعاتی	تعداد مطالعات	ارزیابی سوگیری	بیماران	جزئیات مداخله	فرا تحلیل‌های انجام شده
ما و همکاران 2020	فوریه 2020	EMBASE, PubMed, Cochrane	10	ابزار Cochrane	آرتروز زانو بر اساس معیار کالج روماتولوژی آمریکا	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی	VAS for pain, WOMAC total scores, WOMAC pain scores, WOMAC stiffness, WOMAC functional score, WOMAC score, cartilage volume, adverse events
شین و همکاران 2018	سپتامبر 2017	MEDLINE, Cochrane, EMBASE	8	ابزار Cochrane	آرتروز زانو	تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	فرا تحلیل براساس مقایسه قبل و بعد درمان انجام شده مطابق معیار مطالعه نبود.
هراندز و همکاران 2020	فوریه 2018	Cochrane, Medline, Embassy	9	SIGN	بیماران بالغ با آرتروز متوسط تا شدید زانو (درجه II-IV)	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی رشد یافته در محیط آزمایشگاه	فرا تحلیل انجام نشد.
دی‌متو و همکاران 2019	اکتبر 2018	PubMed, Google, ScienceDirect, Scholar	23	امتیاز متدولوژی Coleman	آرتروز زانو	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی با حداقل دستکاری	فرا تحلیل انجام نشد.
ها و همکاران 2019	آوریل 2017	MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Web of, CINAHL, Scopus, Science	17	نسخه اصلاح شده Coleman	آرتروز زانو	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی	فرا تحلیل انجام نشد.
شکریه و همکاران 2022	۲۰۲۱	Cochrane, PubMed, PMC	10	ابزار Cochrane	آرتروز زانو	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی	فرا تحلیل انجام نشد.
تان و همکاران 2021	مه 2020	Medline, PubMed, Cochrane, CINAHL	19	ابزار Cochrane	آرتروز زانو	تزریق درون مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بدون درمان کمکی	فرا تحلیل براساس مقایسه قبل و بعد درمان انجام شده مطابق معیار مطالعه نبود.

جدول ۳. نتایج ارزیابی کیفیت مقالات

مطالعه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱
دای و همکاران 2020	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله
ما و همکاران 2020	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	بله	بله
شین و همکاران 2018	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	بله	بله
هراندز و همکاران 2020	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	بله	بله
دی‌متو و همکاران 2019	بله	بله	بله	بله	بله	نامشخص	بله	بله	بله	بله	بله
ها و همکاران 2019	بله	بله	خیر	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	بله
شکریه و همکاران 2022	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله
تان و همکاران 2021	بله	بله	خیر	بله	بله	نامشخص	نامشخص	بله	بله	بله	بله

قطعیت شواهد، دقت برآوردها و اعتبار نتایج را زیر سؤال می‌برد. به‌علاوه، به‌دلیل تعداد محدود مطالعات، تحلیل‌های زیرگروهی معناداری مانند بررسی تأثیر منشأ سلول‌های بنیادی، دوز و تعداد دفعات تزریق، شدت بیماری یا عوامل مخدوش‌کننده نظیر قومیت، قابل انجام نبود. این امر نشان‌دهنده ضرورت انجام کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت بالاتر، طراحی‌های قوی‌تر، حجم نمونه بزرگ‌تر و پیگیری‌های طولانی‌تر است.

مکانیسم دقیق اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.^{۳۸} با این حال، یکی از مکانیسم‌های کلیدی پیشنهادی که توسط آن سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند، از طریق پتانسیل بازسازی آنها برای تمایز به سلول‌های غضروفی است که در نتیجه باعث ترمیم و بازسازی غضروف می‌شود. شواهدی از افزایش ضخامت و بهبود کیفیت غضروف پس از تزریق این سلول‌ها در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو گزارش شده است.^{۳۹ و ۴۰} افزون بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی علاوه بر خواص بازسازی‌کننده، دارای قابلیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی نیز هستند. استئوآرتریت زانو با التهاب مزمن مشخص می‌شود که در پیشرفت بیماری نقش دارد؛ این سلول‌ها با مهار سایتوکین‌های پیش‌التهابی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی، می‌توانند التهاب را کاهش داده و از آسیب بیشتر به مفصل پیشگیری کنند.^{۴۱-۴۶} برخی مطالعات، عوارض جانبی درمان‌های مبتنی بر سلول‌های مزانشیمی را گزارش کرده‌اند که شامل ترومبوآمبولی، فیبروز، تب، درد موضعی، مهار ویروسی و مایکوپلاسماست. با این حال، عوارض جانبی شدیدی برای تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی گزارش نشده است.^{۴۷} به نظر می‌رسد که پروفایل ایمنی درمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای استئوآرتریت زانو مطلوب است. بیشتر عوارض جانبی گزارش‌شده، مانند واکنش‌های موضعی در محل تزریق یا علائم آنفولانزای خود محدود شونده، خفیف و گذرا بودند. یک مرور نظام‌مند که ۸۴۴ تزریق داخل مفصلی را در درازمدت ارزیابی کرد، تنها چهار اثر جانبی شدید را گزارش کرد. دو مورد از آنها عفونت در ناحیه آسپیراسیون مغز استخوان و آمبولی ریوی پس از آسپیراسیون از مغز استخوان بودند که احتمالاً با روند درمان مرتبط بود. دو عارضه دیگر تومور بودند و نامربوط در نظر گرفته شدند.^{۴۸} سایر مطالعات پیگیری طولانی مدت عدم وجود عوارض جدی یا افزایش خطر بدخیمی مرتبط با درمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نشان دادند.^{۴۹-۵۳} با این وجود، پذیرش محدودیت‌های شواهد کنونی همچنان ضروری است.

تان و همکاران با هدف تجمیع نتایج درمان تزریق سلول‌های بنیادی بدون درمان کمکی، مطالعات سطح ۱ و ۲ را بررسی و گزارش کردند که این روش باعث بهبود درد و عملکرد می‌شود؛ اما فراتحلیل به شکل مقایسه قبل و بعد درمان انجام شد که با معیارهای این مطالعه منطبق نبود، هرچند کیفیت مطالعات مطلوب ارزیابی شد.^{۳۶} شین و همکاران در فراتحلیلی مبتنی بر هشت مطالعه، تفاوتی در دامنه حرکت و نتایج MRI قبل و بعد درمان نیافتند، اما بهبود عملکرد و کاهش درد مشاهده شد و تأکید کردند که برای تأیید مزایای بالینی، به کارآزمایی‌های با کیفیت و بلندمدت نیاز است؛ کیفیت مطالعات در این بررسی نامشخص گزارش شد.^{۳۳} هرناوندز با مرور نظام‌مند خود بر اثربخشی و ایمنی تزریق سلول‌های استرومایی مزانشیمی رشدیافته در محیط آزمایشگاه، گزارش کردند که این روش بی‌خطر و بدون عوارض جانبی جدی به نظر می‌رسد. اما شواهد برای اثربخشی قطعی ناکافی است و کیفیت مطالعات پایین بود.^{۳۹} دی‌متئو و همکاران در بررسی نظام‌مند خود به ارزیابی کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی حداقل دستکاری‌شده پرداختند و با وجود ایمنی و برخی اثرات مفید کوتاه‌مدت، به دلیل ضعف کیفیت شواهد و تنوع بالینی و پروتکلی، توصیه‌ای برای استفاده بالینی نداشتند و بیشتر مطالعات خطر سوگیری بالایی داشتند.^{۳۰} Ask ChatGPT.

بحث

این مطالعه مروری چتری بر مرورهای نظام‌مند حاصل از کارآزمایی‌های بالینی با هدف تعیین اثربخشی تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شد. نتایج نشان داد که در مقایسه با سایر روش‌های درمانی یا دارونما، این درمان در کاهش درد موثر و ایمن گزارش شده است.^{۳۷} یافته‌های این بررسی نشان می‌دهد که تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی موثر و ایمن برای استئوآرتریت زانو مطرح شود. مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل‌های موجود بهبودهای آماری قابل‌توجهی را در کاهش درد، نتایج عملکردی و بازسازی غضروف پس از تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی، با مسائل ایمنی قابل قبول گزارش کرده‌اند. با این حال، نگرانی‌هایی درباره با اهمیت بالینی این یافته‌ها باقی است؛ از جمله فقدان ارزیابی‌های طولانی‌مدت، محدودیت در تعداد و حجم نمونه مطالعات و خطر سوگیری بالا. این محدودیت‌ها قابلیت تعمیم نتایج به همه بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو را کاهش می‌دهد و با افزایش عدم

تعداد محدود مطالعات موجود و سطح بالای خطر سوگیری در آنها، تحقیقات بیشتری برای تعیین نقش قطعی آن به عنوان یک گزینه درمانی ضروری است. یافته‌های این بررسی از اثر درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدیریت استئوآرتریت زانو حمایت می‌کند، اما این نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند. با پیشرفت‌های مداوم در پزشکی بازساختی، به نظر می‌رسد که درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل بهبود کیفیت زندگی افراد را دارد و می‌تواند در آینده به یک درمان مؤثر برای استئوآرتریت زانو، به‌تنهایی یا به‌عنوان درمان کمکی، تبدیل شود. با توجه به محدودیت‌های شواهد فعلی، انجام مطالعات جامع‌تر، با حجم نمونه بیشتر، روش‌های دقیق‌تر روش‌شناختی، پیگیری‌های طولانی‌تر و منسجم‌تر و با تأکید بیشتر بر عوامل مخدوش‌کننده و توسعه ابزارهای معاینه دقیق برای علائم گزارش‌شده توسط بیمار، برای یک نتیجه‌گیری قطعی و ارائه توصیه‌های بالینی قوی‌تر نیاز است.

قدردانی‌ها

نویسندگان بدین‌وسیله مراتب تقدیر و تشکر خویش را به پاس همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران در اجرای این تحقیق اعلام می‌دارند.

مشارکت پدیدآوران

ایده‌پردازی: آرش بابایی غازانی، بینا افتخارسادات، فرزانه فروزش، هانیه صالحی‌پورمهر، صنم دولتی
طراحی مطالعه: بینا افتخارسادات، فرزانه فروزش، هانیه صالحی‌پورمهر، صنم دولتی، سینا حمزه‌زاده، احمدرضا بدلی، سینا نقی‌لو
جمع‌آوری داده‌ها: فرزانه فروزش، سینا حمزه‌زاده، احمدرضا بدلی، سینا نقی‌لو
تحلیل یا تفسیر داده‌ها: آرش بابایی غازانی، بینا افتخارسادات، فرزانه فروزش، هانیه صالحی‌پورمهر، صنم دولتی، سینا حمزه‌زاده، احمدرضا بدلی، سینا نقی‌لو
تهیه پیش‌نویس مقاله: فرزانه فروزش، سینا حمزه‌زاده، احمدرضا بدلی، سینا نقی‌لو
نقد و بررسی مقاله: آرش بابایی غازانی، بینا افتخارسادات، هانیه صالحی‌پورمهر، صنم دولتی

یکی از محدودیت‌های اصلی و پیامدهای مهم این مرور چتری، تعداد کم مطالعات اولیه بود. این محدودیت، به‌طور مستقیم بر قدرت نتیجه‌گیری‌ها و قابلیت تعمیم‌پذیری یافته‌ها تأثیر می‌گذارد. تعداد کم مطالعات اولیه در هر فراتحلیل، غالباً به حجم نمونه‌های کوچک کلی منجر شد که دقت برآورد اثرات درمانی را کاهش می‌دهد و عدم قطعیت پیرامون اهمیت بالینی نتایج را افزایش می‌دهد. با گسترش علوم پزشکی و افزایش تعداد مجلات پژوهشی، ساختار مقالات منتشرشده و مطابقت آنها با استانداردهای گزارش‌دهی و روش‌های تحقیق بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. یک تحقیق با کیفیت پایین پیامدهای منفی دارد و منجر به نتایج نادرست می‌شود و بر مراقبت‌های بهداشتی در همه سطوح از درمان بیماران گرفته تا توسعه سیاست‌های بهداشت ملی تأثیر می‌گذارد. بنابراین، حفظ کیفیت شواهد بسیار مهم و حیاتی است.^{۵۴} مطالعات وارد شده با محدودیت‌هایی در طراحی مطالعه و حجم نمونه همراه بودند و ناهمگنی یافته‌ها قابل توجه بود. این تنوع در ویژگی‌های مطالعات، نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثربخشی و ایمنی تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای استئوآرتریت زانو را چالش برانگیز می‌کند. در همین زمینه، محدودیت دیگر این است که ما نتیجه ارزیابی خطر سوگیری را به‌عنوان معیار یا گنجانیدن یا حذف مقالات در بررسی در نظر نگرفتیم. با این وجود، استراتژی جستجوی ما از روش استاندارد برای بررسی‌های سیستماتیک پیروی کرد که منجر به پوشش تمام شواهد در این حیطه شد. علاوه بر این، هنوز چندین سوال بی-پاسخ در مورد دوز بهینه، روش‌های تجویز و همچنین دفعات، مدت درمان و نتایج بلند مدت وجود دارد که حوزه‌های تحقیقات و بحث‌های جاری در مورد این موضوع هستند. برای پرداختن به این عدم قطعیت‌ها، مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر با طراحی خوب با اندازه نمونه بزرگتر ضروری است. این مطالعات همچنین باید شامل پیگیری طولانی مدت برای ارزیابی دوام و پایداری مزایای مشاهده شده باشد. علاوه بر این، معیارهای استانداردشده پیامد و دستورالعمل‌های گزارش‌دهی باید برای تسهیل مقایسه و ترکیب نتایج در سراسر مطالعات ایجاد شود.

نتیجه‌گیری

در حالی که شواهد اولیه به‌دست آمده از این بررسی چتری در مورد اثربخشی و ایمنی تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای استئوآرتریت زانو امیدوارکننده است، اما با توجه به

منابع مالی

جلسه‌ی شورای محترم اخلاق مورد تایید قرار گرفته است (کد اخلاق: (IR.TBZMED.REC.1401.283

این مطالعه توسط معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز حمایت شده است.

تعارض منافع

وجود ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

تمام داده‌های مطالعه‌شده در متن مقاله وارد شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با رعایت تمامی اصول امانت‌داری در استفاده از متون علمی انجام شده است. پروتکل این مطالعه در تاریخ ۱۴۰۱/۳/۲۵ در

References

1. Zhang Y, Chen X, Tong Y, Luo J, Bi Q. Development and prospect of intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis: a review. *Journal of Pain Research*. 2020;1941-55. doi: 10.2147/JPR.S260878
2. Courties A, Kouki I, Soliman N, Mathieu S, Sellam J. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(11):1397-404. doi: 10.1016/j.joca.2024.07.014
3. Toopchizadeh V, Aghamohammadi D, Dolatkhan N, Asef S, Rahbar M, Hashemian M. Diet quality is associated with pain intensity and quality of life in a sample of patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2020;8(1):6. doi: 10.34172/jrcm.2020.006
4. Esalatmanesh K, Esalatmanesh R, Soleimani Z, Mahmoodian Darvishani D, Khabbazi A, Malek Mahdavi A. Assessment of quality of life in patients with lower limb osteoarthritis. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2022;10:21. doi: 10.34172/jrcm.2022.021
5. Mathieu S, Soubrier M, Peirs C, Monfoulet LE, Boirie Y, Tournadre A. A meta-analysis of the impact of nutritional supplementation on osteoarthritis symptoms. *Nutrients*. 2022;14(8):1607. doi: 10.3390/nu14081607
6. Caballero-García A, Noriega-González DC, Caballero-Castillo A, Roche E. Proposal for Diet Supplementation to Prevent Knee Osteoarthritis in Female Soccer Players. *Dietetics*. 2025;4(1):8. doi: 10.3390/dietetics4010008
7. Ebrahimi AA, Nikniaz Z, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Nikniaz L. The effect of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit and medulla powder on women with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2014;6(6):672-9. doi: 10.1016/j.eujim.2014.07.016
8. Sanaie S. Dietary supplements: boon or bane. *Int J Drug Res Clin*. 2023;1(1):e16. doi: 10.34172/ijdr.2023.e16
9. Soleimanpour H, Karamzad N, Rahmanian M, Aletaha R, Sanaie S, Sullman MJ, et al. Global Burden of the Adverse Effects of Medical Treatment From 1990 to 2021. *International Journal of Drug Research in Clinics*. 2025;3(1):e8. doi: 10.34172/ijdr.2025.e8
10. Lee KB, Hui JH, Song IC, Ardany L, Lee EH. Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects—a porcine model. *Stem cells*. 2007;25(11):2964-71. doi: 10.1634/stemcells.2006-0311
11. Oskoi MA, Khatami N, Majidinia M, Rezazadeh MA, Mir SM, Sadeghpour A, et al. Serum level of melatonin in patients with osteoarthritis and its relation with 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and vitamin D. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2020;8(1):34. doi: 10.34172/jrcm.2020.034
12. Sundaram KR, Alwar TK, Ayyadurai P, Murugan G, Kuppusamy MK, Silambanan S. Alterations of biomarkers in assessing the prognosis of osteoarthritis in patients with total knee replacement: A cross-sectional study. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2023;11(1):20. doi: 10.34172/jrcm.2023.33294
13. Nikniaz Z, Mahdavi R, Nikniaz L. Assessment of the Effect of *Elaeagnus angustifolia* on Anthropometric Characteristics and Dietary Intake in Patients with Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Drug Research in Clinics*. 2023;1(1):e20. doi: 10.34172/ijdr.2023.e20

14. Konnyu KJ, Thoma LM, Cao W, Aaron RK, Panagiotou OA, Bhuma MR, et al. Rehabilitation for total knee arthroplasty: a systematic review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2023;102(1):19-33. doi: 10.1097/phm.0000000000002008
15. Hajebrahimi S, Roshangar L, Rahbarghazi R, Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S, Abolhasanpour N, et al. Investigating the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Spinal Cord Injury Models: A Focus on c-Fos and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression. *International Journal of Drug Research in Clinics*. 2025;3(1):6. doi: 10.34172/ijdr.2025.e6
16. Davand-Barenji B, Eskandani M, Rahbarghazi R, Geranmayeh MH. Mesenchymal stem cell secretome induced the acquisition of anti-inflammatory phenotype in rat cortical microglia in vitro. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2022;10(1):22. doi: 10.34172/jrcm.2022.022
17. Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, Naseri A, Shamekh A, Rostamzadeh D, et al. Osteosarcoma: A comprehensive review of management and treatment strategies. *Annals of diagnostic pathology*. 2020;49:151654. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151654
18. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthopedic reviews*. 2022;14(3):37498. doi: 10.52965/001c.37498
19. Wei L, Yan W, Shah W, Zhang Z, Wang M, Liu B, Xue Z, Cao Y, Hou X, Zhang K, Yan B. Advancements and challenges in stem cell transplantation for regenerative medicine. *Heliyon*. 2024;10(16):3. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35836
20. Zhang X, Cui C, Lin F. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell injections for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2024;29(1):55; doi: 10.4103/jrms.jrms_515_23
21. Salehi-Pourmehr H, Nouri O, Naseri A, Roshangar L, Rahbarghazi R, Sadigh-Eteghad S, et al. Clinical application of stem cell therapy in neurogenic bladder: a systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2022;1:1-7. doi: 10.1007/s00192-021-04986-6
22. Feizi H, Hosseini MS, Seyedi-Sahebari S, Karimi H, Mosaddeghi-Heris R, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review of clinical efficacy and safety of cell-based therapies in Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*. 2024;18:e20240147. doi: 10.1590/1980-5764-dn-2024-0147
23. Charitos IA, Ballini A, Cantore S, Boccellino M, Di Domenico M, Borsani E, et al. Stem cells: a historical review about biological, religious, and ethical issues. *Stem Cells International*. 2021;2021(1):9978837. doi: 10.1155/2021/9978837
24. Huang R, Li W, Zhao Y, Yang F, Xu M. Clinical efficacy and safety of stem cell therapy for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(11):e19434. doi: 10.1097/md.00000000000019434
25. Sakamoto T, Fuku A, Horie T, Kitajima H, Nakamura Y, Tanida I, et al. A novel cell source for therapy of knee osteoarthritis using atelocollagen microsphere-adhered adipose-derived stem cells: Impact of synovial fluid exposure on cell activity. *Regenerative Therapy*. 2024;27:408-18. doi: 10.1016/j.reth.2024.04.010
26. Shang Z, Wanyan P, Zhang B, Wang M, Wang X. A systematic review, umbrella review, and quality assessment on clinical translation of stem cell therapy for knee osteoarthritis: Are we there yet?. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023;14(1):91. doi: 10.1186/s13287-023-03332-5
27. Cao M, Ou Z, Sheng R, Wang Q, Chen X, Zhang C, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem cell research & therapy*. 2025;16(1):122. doi: 10.1186/s13287-025-04252-2
28. Dai W, Leng X, Wang J, Shi Z, Cheng J, Hu X, et al. Intra-articular mesenchymal stromal cell injections are no different from placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2021;37(1):340-58. doi: 10.1016/j.arthro.2020.10.016
29. Hernández PÁ, de la Mata Llord J. Expanded mesenchymal stromal cells in knee osteoarthritis: A systematic literature review. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022;18(1):49-55. doi: 10.1016/j.reumae.2020.10.001

30. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally manipulated mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of clinical evidence. *Stem cells international*. 2019;2019(1):1735242. doi: 10.1155/2019/1735242
31. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2019;35(1):277-88. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.028
32. Ma W, Liu C, Wang S, Xu H, Sun H, Fan X. Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(49):e23343. doi: 10.1097/md.00000000000023343
33. Shin YS, Yoon JR, Kim HS, Lee SH. Intra-articular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells leading to better clinical outcomes without difference in MRI outcomes from baseline in patients with knee osteoarthritis. *Knee surgery & related research*. 2018;30(3):206. doi: 10.5792/ksrr.17.201
34. Shoukrie SI, Venugopal S, Dhanoa RK, Selvaraj R, Selvamani TY, Zahra A, et al. Safety and efficacy of injecting mesenchymal stem cells into a human knee joint to treat osteoarthritis: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(5):3-6. doi: 10.7759/cureus.24823
35. Tan SS, Tjio CK, Wong JR, Wong KL, Chew JR, Hui JH, et al. Mesenchymal stem cell exosomes for cartilage regeneration: a systematic review of preclinical in vivo studies. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2021;27(1):1-3. doi: 10.1089/ten.teb.2019.0326
36. Tan SH, Kwan YT, Neo WJ, Chong JY, Kuek TY, See JZ, et al. Intra-articular injections of mesenchymal stem cells without adjuvant therapies for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2021;49(11):3113-24. doi: 10.1177/0363546520981704
37. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2019;35(1):277-88. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.028
38. Dai W, Leng X, Wang J, Shi Z, Cheng J, Hu X, et al. Intra-articular mesenchymal stromal cell injections are no different from placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2021;37(1):340-58. doi: 10.1016/j.arthro.2020.10.016
39. Xia P, Wang X, Lin Q, Li X. Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *International orthopaedics*. 2015;39:2363-72. doi: 10.1007/s00264-015-2785-8
40. Yubo M, Yanyan L, Li L, Tao S, Bo L, Lin C. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: a meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(4):e0175449. doi: 10.1371/journal.pone.0175449
41. Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2010;12:1-3. doi: 10.1186/ar3187
42. Zhang Q, Xiang E, Rao W, Zhang YQ, Xiao CH, Li CY, et al. Intra-articular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats by inhibiting cartilage degradation and inflammation. *Bone & joint research*. 2021;10(3):226-36. doi: 10.1302/2046-3758.103.bjr-2020-0206.r2
43. Hernández PÁ, de la Mata Llord J. Expanded mesenchymal stromal cells in knee osteoarthritis: A systematic literature review. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022;18(1):49-55. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.001
44. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Gholipour-Khalili E, et al. Metformin: new applications for an old drug. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2023;34(2):151-60. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0252
45. Barnett LA, Jordan KP, Edwards JJ, Van Der Windt DA. Does metformin protect against osteoarthritis? An electronic health record cohort study. *Primary Health Care Research & Development*. 2017;18(6):623-8. doi: 10.1017/s1463423617000287
46. Dolati S, Shakouri SK, Dolatkah N, Yousefi M, Jadidi-Niaragh F, Sanaie S. The role of exosomal non-coding

- RNAs in aging-related diseases. *Biofactors*. 2021;47(3):292-310. doi: 10.1002/biof.1715
47. Baranovskii DS, Klabukov ID, Arguchinskaya NV, Yakimova AO, Kisel AA, Yatsenko EM, et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investigation*. 2022;9:7. doi: 10.21037/sci-2022-025
 48. Peeters CM, Leijts MJ, Reijman M, van Osch GJ, Bos PK. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(10):1465-73. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.025
 49. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of translational medicine*. 2018;16(1):213. doi: 10.1186/s12967-018-1591-7
 50. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1681-90. doi: 10.1097/tp.0000000000000678
 51. McIntyre JA, Jones IA, Han B, Vangsness CT Jr. Intra-articular Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Human Joint: A Systematic Review. *Am J Sports Med*. 2018;46(14):3550-63. doi: 10.1177/0363546517735844
 52. Freitag J, Wickham J, Shah K, Tenen A. Real-world evidence of mesenchymal stem cell therapy in knee osteoarthritis: a large prospective two-year case series. *Regen Med*. 2022;17(6):355-73. doi: 10.2217/rme-2022-0002
 53. Kim KI, Lee MC, Lee JH, Moon YW, Lee WS, Lee HJ, et al. Clinical efficacy and safety of the intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of sports medicine*. 2023;51(9):2243-53. doi: 10.1177/03635465231179223
 54. Salehi-Pourmehr H, Naseri A, Mostafaei A, Vahedi L, Sajjadi S, Tayebi S, Mostafaei H, Hajebrahimi S. Misconduct in research integrity: Assessment the quality of systematic reviews in Cochrane urological cancer review group. *Turk J Urol*. 2021;47(5):392-419. doi: 10.5152/tud.2021.21038