TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOLOG KONDROSİT NAKLİNDE ORTA DÖNEM SONUÇLARIMIZ

Dr. Murat AYDIN

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet S. BİNNET

ANKARA
2010

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Otolog Kondrosit Naklinde Orta Dönem Sonuçlarımız başlıklı, Dr Murat AYDIN'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 02 /2011

Prof.Dr. Mehmet BİNNET
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim/Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Ertan MERGEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji A.D.
Tez Danışmanı

Doç.Dr. S.Sinan BİLGİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Ttavmatoloji A.D
Üye

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilimdalı başkanımız Prof.Dr.Derya DİNÇER ve tüm ögretim üyelerine,

Tez çalısmamın yürütülmesi ve derlenmesinde tecrübesi, bilgisini esirgemeyen ve destegini her zaman hissettigim Sayın Prof. Dr.Mehmet S. BİNNET'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte her koşulda uyum içerisinde çalıştığım ve tez çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm değerli asistan arkadaşlarıma,

PRİMER MRG'da hastalarımızı birebir takip eden sayın Uzm. DR. Mehmet YÖRÜBULUT'a

Tez çalışmam süresince sıkıntılarımı her zaman paylaşan ve destek olan eşim Güle'ye,

Beni yetiştirip bu günlere getiren, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Murat AYDIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR v

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

TABLOLAR DİZİNİ viii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Diz eklemi ve kıkırdak sorunları 2

2.2. Kıkırdak yapılar 3

2.2.1. Hyalin Kıkırdak 4

2.2.2. Elastik Kıkırdak 5

2.2.3. Fibröz Kıkırdak 5

2.3. Diz eklemi kıkırdağının yapısı ve iyileşme 6

2.4. Eklem kıkırdağının yaralanma ve onarımı 9

2.5. Kıkırdak defektlerinde sınıflama ve doğal seyir 10

2.6. Hastanın değerlendirilmesi ve tanı 12

2.7. Kıkırdak lezyonlarında prognozu etkileyen olası faktörler 13

2.8. Kıkırdak lezyonlarında görüntüleme yöntemleri 14

2.9. Kıkırdak lezyonlarına yaklaşım ve tedavi algoritması 16

2.10. Kıkırdağın özel hastalıkları 18

2.10.1. Osteokondritis dissekans 18

2.10.2. *Osteonekroz* 19

2.11. Kıkırdak rekonstriksiyon yöntemleri 20

2.11.1. *Kor dekompresyon* *20*

2.11.2. *Artroskopik debridman ve perforasyon (mikrokırık)* *21*

2.11.3. *Osteokondral otogreftler*.....*21*

2.11.4. *Osteokondral allogreft transplantasyonu* *22*

2.11.5. Otolog kemik grefti ve kondrosit implantasyonu 24

3. MATERYAL ve METOD.....27

4. BULGULAR.....35

5.TARTIŞMA 42

6. ÖZET.....47

7. SUMMARY 48

8. KAYNAKLAR 49

KISALTMALAR

MRG	:	Manyetik rezonans inceleme
OOT	:	Otolog otogreft transplantasyonu
OKİ	:	Otolog kondrosit implantasyonu
MACİ	:	Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonu
NSAİD	:	Non-streoidal antiinflamatuar ilaçlar
İCRS	:	International Cartilage Repair Society
STIR	:	Subsequent short-TI inversion-recovery
PERİOP	:	Perioperatif (ameliyattan hemen önceki dönem)
POSTOP	:	Postoperatif (ameliyat sonrası dönem)
PREOP	:	Preoperatif (ameliyat öncesi dönem)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Kartilaj dokusunun histolojisi 8

Şekil 2.2. International Cartilage Repair Society sınıflaması 11

Şekil 2.3. OCD'de radyolojik olarak şematik görünüm 16

Şekil 2.4. Polimer yapılı MACI.....26

Şekil 3.1. Olguların diagram üzerinde gösterilmesi 28

Şekil 3.2. Eksize edilen eklem faresi.....29

Şekil 3.3. Eksize edilen eklem faresi.....30

Şekil 3.4. Kürete edilmiş bir osteokondral defekt 30

Şekil 3.5. Perforasyon yapılmış osteokondral defekt 31

Şekil 3.6. Medial femoral kondile spongioz greft pres-fit impaksiyonu.....31

Şekil 3.7. Martiks destekli kondrosit hücre kültürü 32

Şekil 3.8, 3.9. İmplantasyon yapılmış bir olguda görünüm 33

Şekil 3.10. 14 yaşında erkek, femur kondilinde osteokonriditis dissekans olgusu 33

Şekil 3.11. 32 y. Erkek hasta post. op. 9. Yıl 34

Şekil 4.1. İCRS Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama 35

Şekil 4.2. Tegner skorları grafik şeklinde gösterimi 36

Şekil 4.3. Lysholm Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama 37

Şekil 4.4. Modifiye Cincinati Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama.....38

Şekil 4.5. Zaman değişkenine göre olgu skorlamaları 39

Şekil 4.6. Zaman değişkenine göre kıkırdak kalınlıkları ölçümü yatay çizgi; ay, dikey çizgi; kıkırdak kalınlığı mm olarak.....39

Şekil 4.7. Üç eksenli grafikte olguların dağılımı; x; zaman düzlemi (ay), y; kıkırdak kalınlığı (mm), z ekseni; Gruplar (A > 90, B = 84-90, C = 65 – 83, D <65 İCRS Skorlamasına göre).....41

Şekil 4.8. Bir olguda Soldaki resimde ameliyat öncesi ve sağdaki resimde ameliyat sonrası dönem; Kıkırdak kalınlığına dikkat ediniz (beyaz ok) 41

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kıkırdak lezyonlarının tedavi ya da doğal seyir sonuçlarına etki edebilecek prognostik faktörler 14

Tablo 2.2. Kıkırdak lezyonlarında tedavi algoritması 18

Tablo 3.1. Olguların demografik dağılımı 28

Tablo 4.1. Skorlama sistemlerinin median, maksimum ve minimum değerlerinin gösterilmesi.....38

1. GİRİŞ

Diz ekleminde kıkırdak defektleri yıllardır ortopedik cerrahide, sınırlı iyileşme potansiyeli nedeni ile ciddi sorunlar oluşturmuştur. Diz eklemindeki kıkırdak yaralanmaları, kıkırdak dokusu ile sınırlı lezyonlara (kondral) neden olabileceği gibi kıkırdak ve subkondral kemiğin (osteokondral) ikisini birden içeren osteoartritlere de yol açabilirler. Osteokondral defektlerin iyileşme mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak tedavi edilmezlerse lezyonların iyileşmesinde yetersizlik görülür. Eklem yüzeyinin büyük bir kısmını içeren defekt olgularında ise eklemde dejenerasyona kadar varan hasarlar oluşabilir.

Osteokondral defektlerin sağaltımında çok değişik şirurjikal ve biyolojik kaynaklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan eklem yüzeyini yenileme teknikleri (debritman ve lavaj, subkondral kemiğin oyulması, mikro kırık ve aşındırma artroplastisi) kıkırdak onarımına yardım etmek için kullanılmaktadır.

Kallooseoz greftler, heterolog ve otolog kondrositler, perikondrium, periosteum ve otojen kansellöz grefler osteokondral defektler için uygun sağaltım materyalleri olarak görülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diz eklemi ve kıkırdak sorunları

Eklem kıkırdağı, diatrodial eklemlerin elastik yapıda yük taşıyan materyalleridir (1,2). İskelet üzerine gelen sarsıntıları ve darbeleri emerek kemikleri erozyonlardan korurlar ve ekleme kayma hareketini sağlarlar (1,3). Normal erişkin eklem kıkırdağı beyaz, düz, parlak ve saydamdır. Kan damarlarından, lenf damarlarından ve sinir ağından yoksundur. Beslenmesi sinovial sıvı ile olur (3). Bu nedenle sinovial bir reaksiyon oluşmadıkça mekanik ya da kimyasal bir eklem yaralanmasından söz edilemez (3,4).Kıkırdak ve subkondral kemiğin ikisini birden içeren yaralanmalar, osteokondral defekt olarak isimlendirilmektedir (3,5). Osteokondral defektler çoğunlukla travma, osteokondritis veya osteonekroz sonucu meydana gelirler (1,3,6,7). Diz eklemindeki kıkırdak yaralanmaları, kıkırdak dokusu ile sınırlı lezyonlara (kondral) neden olabileceği gibi kıkırdak ve subkondral kemiğin (osteokondral) ikisini birden içeren osteoartritlere de yol açabilirler (1). Osteokondral defektlerin iyileşme mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak tedavi edilmezlerse lezyonların iyileşmesinde yetersizlik görülür. Eklem yüzeyinin büyük bir kısmını içeren defekt olgularında ise eklemde dejenerasyona kadar varan hasarlar oluşabilir (1).

Osteokondral defektlerin sağaltımında çok değişik şirurjikal ve biyolojik kaynaklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan eklem yüzeyini yenileme teknikleri (debritman ve lavaj, subkondral kemiğin oyulması, mikro kırık ve aşındırma artroplastisi) kıkırdak onarımına yardım etmek için kullanılmaktadır.

Kalloosseoz greftler (6), heterolog ve otolog kondrositler (2,8) perikondrium, periosteum (9-11) ve otojen kansellöz grefler (6,12) osteokondral defektler için uygun sağaltım materyalleri olarak görülmektedir.

2.2. Kıkırdak yapılar

Diz ekleminin kıkırdağı, hareketler esnasında sürtünmeden kaynaklanan enerji kaybını bir nevi yağlanma ile en aza indirgerken, diğer yandan da eklem yüzeyine gelen yükü emerek altındaki kemiği korumaktadır (13). Basınca ve aşınmaya dirençli olan bu dokunun, yapısında az miktarda hücre bulunmaktadır. Kanlanması ve sinir innervasyonu yoktur. Yüzeyel, orta, derin ve kalsifiye kıkırdak tabakalarında kollojen liflerinin oranları ve dizilimleri farklılık gösterir. Temelde su, kondrositler ve bunların sentezlediği ekstrasellüler matriksten oluşan kıkırdak katmanının yüzeyine yakın su ve hücresel içerik fazladır. Kollojen lifleri ince olup yüzeye paralel konumda dizilim gösterirler. Orta tabakada ise kollajen lifler birbirleriyle çaprazlaşır. Derin katmanlarda ise kondrositler azalmaya başlarlar ve yuvarlaklaşırlar. Kollojen lifleri ise kalınlaşır ve yüzeye dik konuma bürünürler. Kollojen, kıkırdağın kuru ağırlığının % 50'sini oluşturur. Dizilimi sonucunda gerilme ve makaslama kuvvetlerine karşı direnç oluşturmanın yanında proteoglikan moleküllerini de immobilize eder. Ekstrasellüler matriksin önemli bir bileşeni olan proteoglikanlar da derin katmanlarda gittikçe yoğunlaşır ve kıkırdağın beslenmesinde önemli görev üstlenirler.

Sağlıklı kıkırdağın, biyomekaniğinde bifazik yapısının önemi vardır. Sıvı faz; su ve iyonlardan, katı faz; kollojen ve proteoglikanlardan oluşur. Yüklenme ile kıkırdaktaki 60 Amstrong'dan küçük porlardan dışarıya çıkabilen su, yük ortadan kalktığından yeniden bu küçük porlardan difüzyona uğrayıp matriks proteinleri; proteoglikanlar tarafından tutulmaktadır. Bu esnada sürtünmeye karşı oluşan hidrostatik basınçta eklemin kayganlığı artırmaktadır.

Eklem kıkırdağında kollojenler daha çok tensil ve makaslama, proteoglikanlar ise kompresif kuvvetlere karşı koyarak yük iletiminde önemli rol oynarlar; Proteoglikanlar çimento, kollojenlerin demir olarak görev yaptığı kıkırdak, adeta betonarme bir yapı gibide düşünülebilir (14).

Kondrositler anaerobik solunum ile yaşam boyu matriks sentezlemenin yanında, yıkımınıda kontrol ederek kıkırdağın devamlılığını sağlarlar. Kıkırdak dokusu avasküler bir dokudur. Kıkırdak dokusu hasar gördüğünde nekroza uğrar,

ancak nekroz fazını inflamasyon fazı izlemez, bu nedenle eğer hasar subkondral kemiğe kadar ilerlememişse tamirde rol alacak olan farklılaşmamış hücreler bu bölgeye gelemez (15).

Değişik fonksiyonel ihtiyaçlar nedeni ile her birinin matriks kompozisyonlarında farklılık görülen üç tür kıkırdak meydana gelmiştir.

Üç tip kıkırdağın özellikleri aşağıdaki gibidir (16-19).

2.2.1. Hyalin Kıkırdak

Bu tip kıkırdak dokusu büyümekte olan uzun kemiklerin diafizleri ile epifizleri arasındaki, kemiğin uzamasından sorumlu olan epifizyal plağı oluşturur. Yetişkin memelilerde hyalin kıkırdak hareketli eklem yüzeylerinde, büyük solunum yolları duvarlarında ve kaburgaların sternuma bağlandıkları ventral uçlarda bulunur. Bu tipte, kuru ağırlığının % 40'ını kollajen oluşturur. Kıkırdak matriksinin tip II kollajen ve proteoglikanlara (kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat, keratan sülfat ve hyaluronik asit) ek olarak önemli başka bir parçası da kondronektindir. Bu molekül kondrositlerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar.

Kıkırdak dokusu, mezenkimden gelişir. Mezenkimal hücrelerden kondroblastlar oluşur. Kıkırdak hücrelerinin farklılaşması merkezden perifere doğru olduğundan merkezdeki hücreler daha çok kondrosit karakterine sahip olurken, periferdeki hücreler tipik kondroblast halindedir. Kıkırdak interstisiyel ve apozisyonel olmak üzere iki yolla büyür. İnterstisiyel büyüme, mevcut olan kondrositilerin mitotik bölünmeleri sonucudur. Bu tip büyüme, kıkırdak gelişiminin ilk dönemlerinde kıkırdak matriksinin içten dışa doğru genişlemesi sırasında ortaya çıkar. Ayrıca uzun kemiklerin epifizeal kıkırdakları ile eklem kıkırdaklarında da görülür. Apozisyonal büyüme ise, perikondriumdaki hücrelerin farklılaşması ile olur.

Hyalin kıkırdak, yaş ilerledikçe giderek artan dejeneratif olaylara uğrar. Bunlar arasında en sık rastlanılanı, matriks kalsifikasyonudur. Çok erken yaşlar

dışında, tahrip olan kıkırdak, güçlükle ve çoğu kez eksik olarak onarılır. Rejenerasyon, perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşir. Kıkırdak kırıldığında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Geniş çapta hasara uğramış alanlarda perikondrium, yeni kıkırdağın oluşacağı yerde, yoğun bağ dokusundan bir iyileşme dokusu yapar.

2.2.*2. Elastik Kıkırdak*

Kulak sayvanında, dış kulak yolunda, östaki borusunda ve larinksteki epiglott ve küneiform kıkırdaklarda bulunur. Tip II kollajene ek olarak çok miktarda elastik lif içerir.

2.2.3. Fibröz Kıkırdak

Yapısal olarak fibröz kıkırdak, yoğun bağ dokusu ile hyalin kıkırdak dokusu arasında bir yapıya sahiptir. İntervertebral disklerde, bazı ligamanların kıkırdakla kaplı kemik yüzeylerine bağlandıkları yerlerde ve symphisis pubiste bulunur. Fibröz kıkırdağın perikondriumu yoktur.

Kıkırdak dokusu avaskülerdir ve her üç tip kıkırdakta da beslenme, komşu dokusundaki (perikondrium) kapillerlerden veya eklem kavitelerinin sinovyal sıvısından diffüzyonla olur. Bütün avasküler dokuların hücrelerinde olduğu gibi kondrositlerde düşük metabolik aktivite gösterirler. Kıkırdak dokusunun lenfatik drenajı veya sinirsel innervasyonu bulunmamaktadır (16).

Artiküler kıkırdak asla ossifiye olmaz ve kalınlığı 1 ile 7 mm. arasında değişir. Konveks yüzeylerde en kalın olduğu yer merkezi kısmıdır. Ayrıca kalınlığı yaş arttıkça azalmaktadır (16).

Rejenerasyon olayı, memeli kıkırdak dokusunda zayıftır. Kaybolan kıkırdağın yerine, vaskülarize granülasyon dokusu yavaşça geçmektedir. Daha sonra

bu doku zayıf kaplanmış fibröz doku haline gelir. Bazen granülasyon dokusu hücreleri, kondroblastlara dönüşmekte fakat bu kondroblastların birbirleriyle ve orijinal dokuyla olan entegrasyonları olmamakta ve gereği gibi birbirlerine ve orijinal dokuya yapışamamaktadır. Girdler (1993)'in belirttiğine göre, Mandibula kondilinin kıkırdak dokusu vücuttaki diğer kıkırdak dokularına göre daha yeterli biçimde iyileşmekte ve bu bölgeden alınan kıkırdak materyal deneysel çalışmalarda tamir amaçlı kullanılmaktadır (16).

2.3. Diz eklemi kıkırdağının yapısı ve iyileşme

Sinovyal eklem yüzlerini çevreleyen ve sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin veren hiyalin kıkırdak, su dolu makromoleküler ağdan oluşmuş bir ekstraselüler matriks içine yerleşmiş olan kondrositlerden oluşur; avasküler, anöral ve hiposelüler bir doku olması nedeniyle, travmaya olan iyileşme yanıtı oldukça kısıtlıdır. Kollajen, dokunun gerilme ve makaslama özelliklerini sağlar ve proteoglikanları matriksiçinde immobilize eder. Kıkırdağın mekanik davranışı, kollajen, proteoglikan ve interstisiyel sıvı komponentlerinin etkileşimine dayanır.

Hiyalin kıkırdak, diartrodial eklemlerde kemik uçlarını çevreleyen, yük taşıyan ve deforme olabilen, sinir, damar ve lenf damarı içermeyen hiposellüler bir dokudur (20-22).

Birçok bölgede çok ince olmasına rağmen yüklenme sırasında oluşan kompresyona karşı önemli bir sertlik göstererek gelen kuvvetleri subkondral kemiğe dağıtır ve stresi azaltır, eklem hareketlerini stabilize ederek yön verir ve eklem lubrikasyonuna katılır, sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin verir (20,21,23,24). Eklem içinde bulunan kıkırdağın esas bileşeni sudur. Toplam kollajenin %90-95'i tip II'dir, tip IX ve XI en çok bulunan minör tiplerdir (22).

Kıkırdağın mikroanatomisini inceleyecek olursak (Şekil 2.1); Eklem kıkırdağının yapısı, derinliği boyunca değişkenlik gösterir. Buna göre, kıkırdak dört

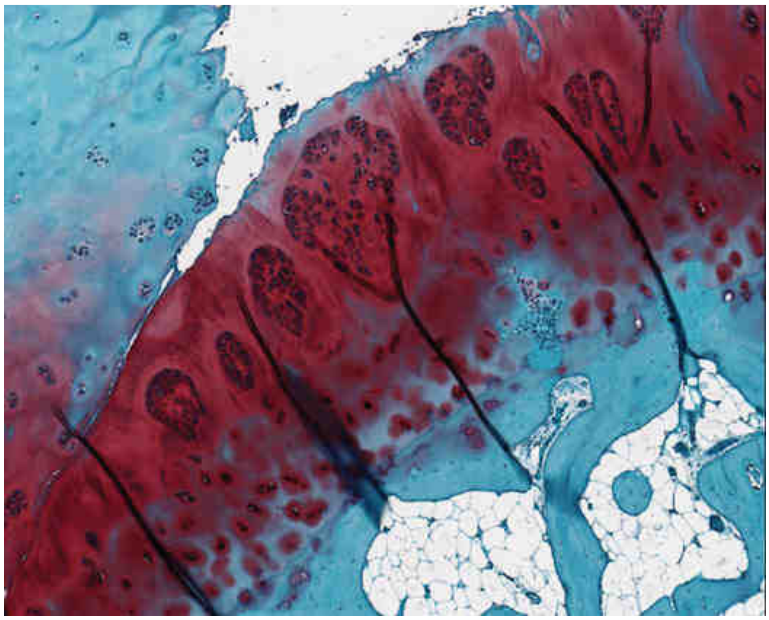
tabakaya ayrılır: Yüzeyel zon, geçiş (orta) zonu, derin zon, kalsifiye kıkırdak zonu (20,21,24,25).

Yüzeyel zon, kıkırdağınn kaygan yüzeyini oluşturur ve eklem yüzüne paralel yerleşim gösteren kollajen fibriller ile elonge ve düz kondrositler içeren *lamina splendens* tabakasını içerir. Kıkırdağın proteoglikan içeriği en düşük, su içeriği en yüksek olan bu tabakasının korunması, daha derin tabakalar açısından kritiktir (21,25). Sinovyal sıvı ile kıkırdak arasında, büyük moleküllerin geçişini sınırladığı düşünülmektedir (25). Bu tabakada yer alan kollajen fibrillerin görevi, makaslama kuvvetlerine karşı gelmektir (25). Hücre içeriği, bu tabakada en yoğunken derine gittikçe 1/3 oranında azalır (22).

Geçiş zonu, kıkırdağın en kalın tabakası olan geçiş zonunda ki kollajen fibriller, daha büyük çaplı olup kondrositler yuvarlak yapıdadır. Bu tabakada oblik dizilim gösteren kollajen fibriller, primer olarak kompresif yüklere karşı gelirler (22,25).

Derin zon, kondrositler ve kollajen fibriller, eklem yüzeyine dik yerleşim gösterirler ve kompresif yüklere direnç sağlarlar. Bu zonda, yüzeyel zonun tersine, su içeriği en düşük, proteoglikan içeriği ise en yüksektir (21,25).

Kalsifiye kıkırdak tabaka, En derin tabaka olan kalsifiye kıkırdak tabakası ise, hiyalin kıkırdağı subkondral kemikten ayırır ve kıkırdağın kemiğe bağlantısını sağlayan özellikler taşır. Bu ara tabaka, "tidemark" olarak adlandırılır (21,25).



Şekil 2.1. Kartilaj dokusunun histolojisi

Eklem kıkırdağının metabolizması, yapım yıkım dengesi içinde gelişen bir süreçtir. Avasküler bir yapı olduğundan bu süreç, anaerobik bir yol izler ve kondrositler, oksijen ve gıdaları, sinovyal dokudan basit difüzyon yolu ile alırlar. Kondrositlerin enerji gereksinimi, birincil olarak glikolizle sağlanır (20,21).

Hiyalin kıkırdağın biyomekanik özellikleri, doku, katı ve sıvı olarak bifazik bir materyal şeklinde algılandığından daha iyi anlaşılabilir. Kıkırdağın mekanik davranışı, kollajen, proteoglikan ve interstisiyel sıvı komponentlerinin etkileşimine dayanır. Kıkırdağın mekanik gücü, katı matriksin geçirgenliğine, interstisiyel sıvının doku içindeki akımına ve katı sıvı fazın dengesine bağlıdır. Kıkırdağa olan bir yüklenme durumunda önce bir deformasyon oluşur. Yüklenme sürdükçe, interstisiyel sıvı dışarı sızar ve proteoglikan içeriği artar. Proteoglikan içeriğinin artması, osmotik basıncı artırarak sıvının tekrar matriks içine alınmasına ve deformasyonun artmamasına yol açar. Kıkırdak tam düzelmeden ikinci bir yüklenme olursa, proteoglikan içeriği artar, osmotik basınç yükselir, su matriks içinde kalarak artan sıvı basıncı ile kollajen liflerde stres oluşur ve plastik deformasyon ile kıkırdak zarar görür (26).

2.4. Eklem kıkırdağının yaralanma ve onarımı

Eklem kıkırdağının yapısı ve fonksiyonu, değişik derecelerdeki direkt veya indirekt travmalarla bozulabilir. Bu travmalara olan yanıtı ise, travmanın şiddeti ve derinliğine göre değişir (25). Travma dışında, eklem kıkırdağında yıkıma yol açan diğer nedenler arasında metabolik, genetik, vasküler ve makanik nedenler sayılabilir (22).

Tam kalınlıkta yaralanmalarda, subkondral kemikde yaralandığında osteokondral kırık oluşabilir (25). Prognozu etkileyen faktörler, yaş, meslek, aktivite düzeyi, obezite, lezyonun boyutu ve yerleşimidir (22,27).

Kıkırdağın avasküler yapısı ve indiferansiye hücre yetersizliği nedeniyle, sadece kıkırdağı ilgilendiren yaralanmalar, kanama ve fibrin pıhtısı oluşumunu sağlayamadığından bir iyileşme potansiyeline sahip değildir. Bu durumda sadece kondrositler, sınırlı oranda prolifere olarak yaralanma bölgesinde matriks makromoleküllerinin sentezini artırılar, fakat yeni matriks ve hücreler, yüzeyi restore edemez (21,27). Kısmi kalınlıktaki kıkırdak yaralanmalarında oluşan onarım dokusu, hiyalin benzeri bir yapı da içermesine rağmen önemli oranda fibröz doku da içerir. Onarım dokusu, çevre sağlam kıkırdak dokuya bağlantı göstermez ve dokunun normal yapısı ve mekanik özellikleri kazanılamaz. Başlangıçta oluşan yaralanma ilerleyip eklem yüzeyinde kayıplara yol açarak ağrı, efüzyon, kilitlenme gibi mekanik belirtilere neden olmaktadır (22).

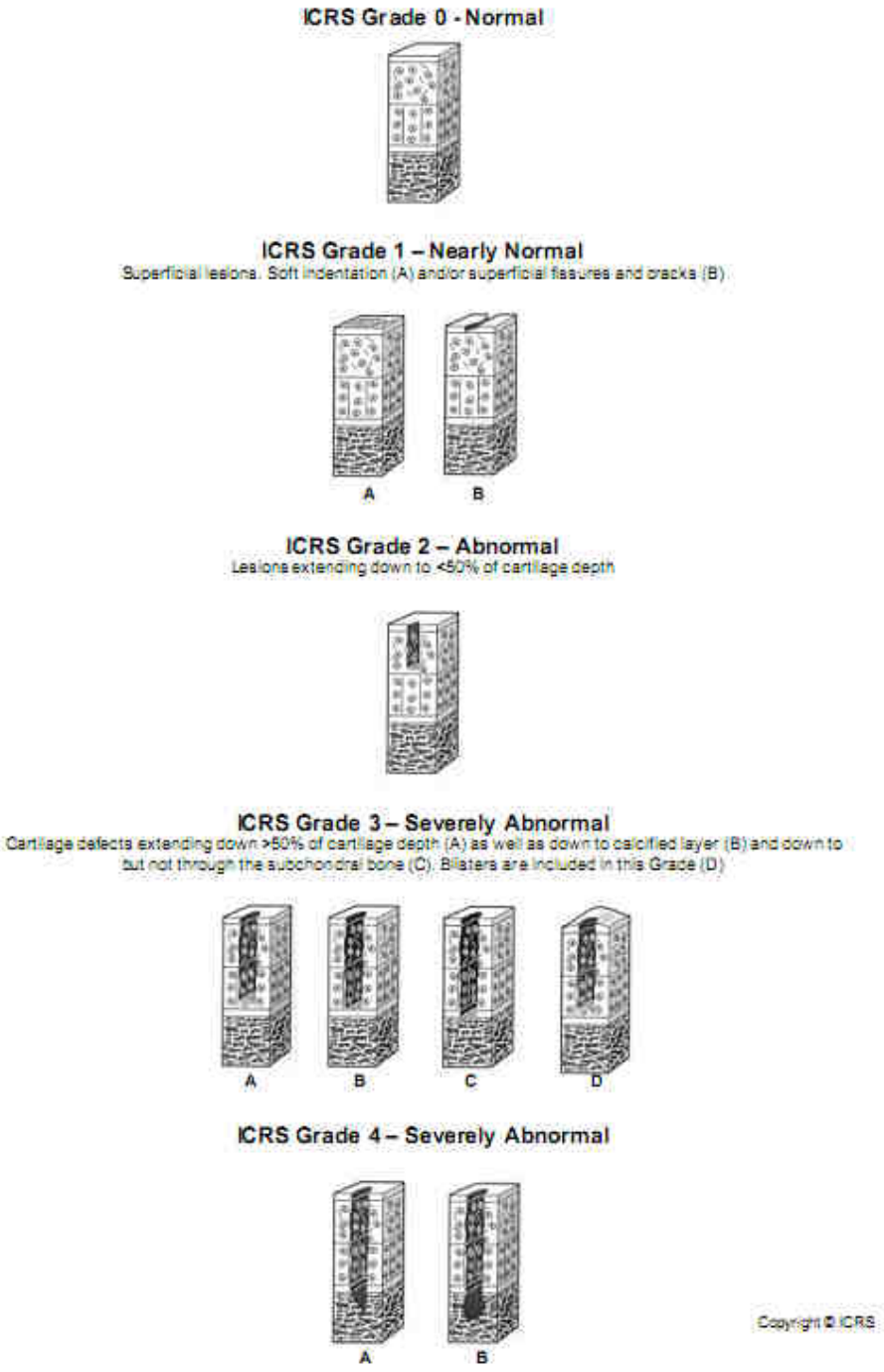
Subkondral kemiğe uzanan tam kat kıkırdak yaralanmaları ise, teorik olarak daha yüksek iyileşme potansiyeline sahiptir. Travma alanındaki lokal kanama, hematom gelişimi ve kök hücre göçü ile hiyalin kıkırdaktan çok fibröz kıkırdak oluşumuna neden olur. Subkondral kemiğin yaralanması, fibrin pıhtı oluşmasına, büyüme faktörlerinin salımına ve böylece migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon gibi hücre aktivitelerinin artmasına ve matriks sentezine yol açar (26). Oluşan onarım dokusu, normal hiyalin kıkırdağa göre daha düşük sertlik ve dayanıklılık gösterir (27-29).

2.5. Kıkırdak defektlerinde sınıflama ve doğal seyir

Kıkırdak yaralanmaları geçmişte değişik şekillerde sınıflandırılmışıtr. International Cartilage Repair Society'nin oluşturduğu ve şu an için güncel olan sınıflamalarda kıkırdak dokusunda travmanın hangi katmana kadar ulaştığı temel alınır (20).

ICRS değerlendirme sistemi ise lezyonu sadece sınıflamakla kalmaz. Lezyonun etyolojisinden boyutlarına, alt ekstremite uzanımından bağ ve menisküslerin durumuna kadar, lezyonla ilintili lokal ve genel faktörlerin de dökümante edildici bir değerlendirme sistemidir (21).

Tabi ki lezyonların sayısı arttıkça klinik olarak osteoartritlede karışabilir. Bu noktada ayırımı en kolay lezyon sayısı ve karşı yüzeyin durumuna bakarak yapılabilir. Lezyon sayısının üçten az, karşı yüzeyin normal olduğu durumlarda kıkırdak lezyonu, tersini ise osteoartrit olarak tanımlamak uygun görünmektedir (29). Kıkırdak lezyonu osteoartritteki gibi dejeneratif bir süreç sonunda değil, majör, minör ya da tekrarlayan mikro travmalar sonucunda oluşmuştur. Tanı zamanına göre lezyon akut ya da kronik olabilir. Kronik kıkırdak lezyonlarını osteoartritten ayıran temel özellikler, travma sonucu oluşmaları, fokal olmaları, sayılarının üçten az olması ve lezyonun karşısındaki eklem kıkırdağının normal oluşudur.



Şekil 2.2. International Cartilage Repair Society sınıflaması

2.6. Hastanın değerlendirilmesi ve tanı

Kıkırdak sorunlarını klinik olarak tanıma gayreti içine girildiğinde, klinisyeni tanıya yaklaştıracak özgün bir yakınma olmadığı, özel tanımlanmış testlerin bulunmadığı ve lezyonun boyutlarının, derinliğini ve hatta çoğunlukla varlığını bile ortaya koyabilecek direkt grafi yöntemlerinin olmadığı görülecektir. Manyetik rezonans görüntüleme umut verici görünse de pahalı bir yöntemdir ve her zaman her yerde kolay ulaşılabilir değildir. Bu nedenlerle kıkırdak lezyonlarının tanısında altın standart hala artroskopik değerlendirmedir. Bu noktada en kritik soru ise görünen tanınan bir lezyonun yakınma ve semptomlardan ne oranda sorumlu olduğudur. Eşlik eden başka patolojilerin olmadığı durumlarda, kıkırdak lezyonunu semptomlardan sorumlu tutmak daha kolay olabilir. Ancak eşlik eden başka patolojilerin varlığında kıkırdağa ait sorunun yakınma ve semptomların ne kadarından sorumlu olduğunun, ya da olup olmadığının belirlenmesi güçtür. Sonuç olarak kıkırdak lezyonu varlığının ortaya konması sorunu, görülen tanınan lezyonun yakınma ve semptomlarla ilişkilendirilmesi ve tedavi planının da buna göre yapılması gerekmektedir. Bu noktada doğru karar verebilmek için genel ve bütüncül bir bakış açısı içerisinde, sistematik ve detaylı hasta değerlendirmesi analiz yapabilmek gereklidir.

Kıkırdak lezyonu bulunan olgularda yakınmalar genellikle ağrı, boşalma, kilitlenme ya da takılma şeklindedir. Ağrı, hastalar tarafından genellikle lezyonun bulunduğu bölgeye yakın eklem aralığında lokalizedir. Kıkırdak lezyonlu olgularda travma öyküsünün sorgulanması önemlidir.

Sonuç olarak kıkırdak lezyonlu hastalarda özgül bir muayne bulgusu yoktur, annamezde ise travma kesinlikle sorgulanmalıdır.

Radyolojik değerlendirmede çekilen ön-arka ve tanjansiyel grafilerde spesifik bir bulgu görülemeyebilir. Sadece mukayeseli uzunluk grafisinde varus-valgus açısı değerlendirilmelidir (tedavide ek girişim gerekebilir).

Buraya kadar anlatılan tanısal değerlendirme yöntemlerinin hiçbiri kıkırdak lezyonuna özgün bilgiler ortaya koyamamaktadır (bazı özel MRG sekansları dışında). Ancak öykü, fizik bakı ve diğer tanısal araçlardan elde edilen bilgiler birlikte analiz

edildiğinde cerrahın kafasında kıkırdak lezyonu şüphesi uyanabilir. Yine de kesin tanı artroskopik değerlendirme sırasında konacaktır. Artroskopik incelemede, lezyonların, varlığı, sayısı, boyutları, derinliği, içeriği, karşı yüzeyin durumu ve eşlik eden diğer patolojiler dikkatle incelenmelidir. Yüzey alanı 2 cm^2'nin altında olan lezyonları küçük, 2-10 cm^2 arasındaki lezyonları orta, 10 cm^2'nin üzerindeki lezyonları ise büyük olarak tanımlayabiliriz (29).

2.7. Kıkırdak lezyonlarında prognozu etkileyen olası faktörler

Kıkırdak lezyonlarında prognoza ve doğal seyre etki etmesi olası faktörler lezyona, hastaya ve hekime bağlı olarak üç ana gruba ayrılabilir.

Hastaya ait birçok faktör prognozu etkileri yaşı, kilosu, aktivite düzeyi, ailesel ve genetik özellikleri, alt ekstremite dizilimi, menisküslerinin ve bağlarının durumu bunların en önemlileridir (25). Olgunun romatolojik alt yapısının varlığı, kollajen doku hastalıklarının bulunması ve obezite gibi kişiye özgü faktörler prognozu negatif etkileyecektir.

Lezyonun büyüklüğü, sayısı, derinliği, derecesi, geometrisi ve yeri prognozu etkiler. Birden fazla sayıda, 2 cm^2'den büyük, yüksek derece lezyonların dejenerasyon süreci daha hızlıdır (25). Kenarları düzensiz ve keskin olmayan, yani kraterin çevresindeki kıkıdak bölgesinin de inceldiği lezyonların prognozu daha kötüdür (29). Varus dizilimi gösteren bir dizde medialdeki, valgus dizilimi gösteren bir dizde ise lateraldeki lezyonlar aynı şekilde daha kötü prognoza sahiptirler (25). Defektin içeriği ve kenarlarının durumuda önemlidir. İyi sınırlanmış, keskin kenarlı defektler genellikle daha iyi prognozludur (29).

Tablo 2.1. Kıkırdak lezyonlarının tedavi ya da doğal seyir sonuçlarına etki edebilecek prognostik faktörler

	Kötü senaryo	**İyi senaryo**
Lezyon sayısı	Birden fazla	1
Lezyon yeri	Yüklenme yüzeyi	Yük almayan bölge
Derecesi	3-4	1-2
Büyüklüğü	>2 cm^2	<2 cm^2
Derinliği	Derin	Sığ
Hastanın kilosu	Obez hasta	Zayıf hasta
Yaş	>40	<40
Romatolojik durum	Var	Yok
Aktivite düzeyi	Yüksek	Düşük
Eşlik eden lezyon (menisküs, ÖÇB yırtığı)	Var	Yok
Alt ekstremite dizilimi	Var	Normal

2.8. Kıkırdak lezyonlarında görüntüleme yöntemleri

Kıkırdağı görüntülemenin amacı kıkırdak yüzeyinin bütünlüğünü, kıkırdak matriksinin kalınılığı, volümünü ve subkondral kemikle ilişkilerini değerlendirmektir. Eklem kıkırdağının görüntülenmesinde direkt radyografiden en gelişmiş kesitsel tanı yöntemlerine kadar pek çok yöntem tarihsel süreç içinde tek başına veya kombine olarak kullanılmaktır. Son yıllarda kıkırdağın görüntülenmesi, kıkırdakta oluşan hasarlanmanın tedavisi ve tedavinin sonucunu izleme de önem kazanmıştır. İskelet sisteminin temel görüntüleme yöntemi olan direkt radyografi gibi, artrografi, bilgisayarlı tomografi ve bilgisayarlı tomografi ile birlikte uygulanan artrografi eklem kıkırdağı görüntülemede yetersizdir. Ayrıca, eklem kıkırdağında oluşan biyomekanik değişiklikler bu yöntemlerle değerlendirilemez. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem patolojilerinin değerlendirilmesinde, dokular arasında üstün çözümleme gücü ve multiplanar görüntüleme yapabilme özelliği ile günümüzde birincil tanı yöntemi haline gelmiştir. Eklem patolojilerinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek çözümleme gücü, multiplanar değerlendirme olanağı sağlaması dolayısıyla osseoz, ligamantöz ve menisküs veya

benzer yapıların patolojileri için günümüz radyolojik yöntemleri içinde en güvenilir bilgileri sağlamaktadır (30).

Osteokondral yaralanmalar travmatik veya dejeneratif kıkırdak defektlerinden farklı olarak eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin birlikte hasara uğradığı patolojilerdir. Bu grupta osteokondral kırık, impaksiyon yaralanmaları ve osteokondritis dissekans (OKD) bulunur (31-33).

Osteokondral kırık ve impaksiyon yaralanması akut travmayı takiben oluşur. Osteokondritis dissekans ise daha çok tekrarlayan travmaya sekonder oluşur ve fragmante kıkırdak avasküler subkondral kemikle birlikte sağlam kemikten kısmen veya tamamen ayrılır. Direkt radyogramda OKD daha ileri yaş grubunda daha çok femur medial kondilinde görülen spontan osteonekroza benzerlik gösterse de bu iki patolojik süreç klinik olarak birbirinden farklıdır (34-36).

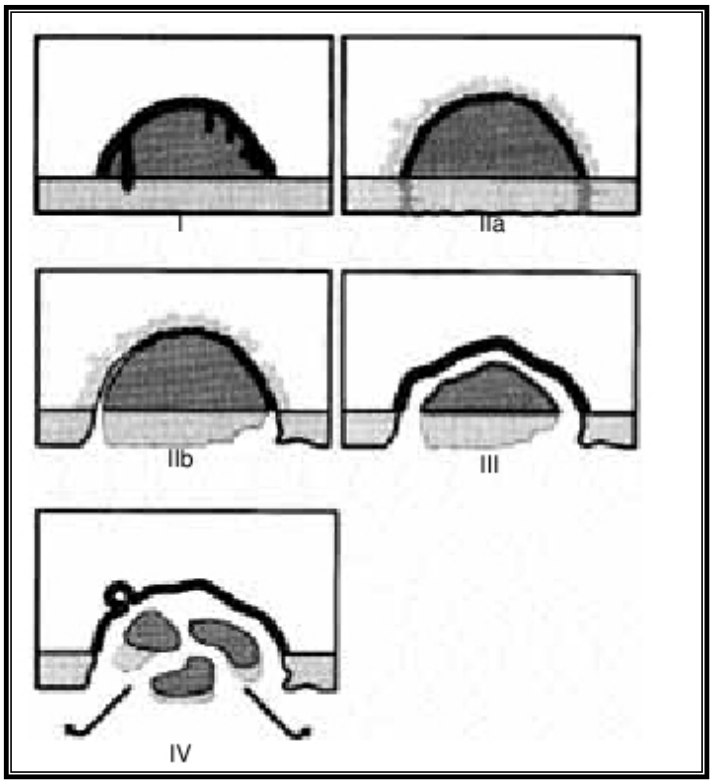
Avasküler kemiğin sağlam kemikle olan ilişkisi ve bu kemiğin üzerindeki kıkırdağın devamlılığı OKD evrelemesinde kullanılmaktadır (Şekil 2.3).

Evre 1 lezyonda kıkırdak bütünlüğü korunmakta ve subkondral kemik sağlam kemikle devamlılık göstermektedir. İntravenöz kontrast madde ile avasküler kemiği çevreleyen granülasyon dokusunda parlaklaşma meydana gelir.

Evre 2 lezyonda kıkırdakta fokal defektle birlikte avasküler kemikte kısmi bir ayrılma vardır. Eklem aralığında sıvı varsa T2-ağırlıklı görüntülerde fragmante kemik ile sağlam kemik arasında eklem sıvısına ait sinyal artışı izlenebilir. Ancak eklem sıvısında artış söz konusu değilse avasküler kemiği çevreleyen granülasyon dokusu fragmantasyondan ayrılamaz.

Evre 3 lezyonda avasküler kemik üzerindeki kıkırdak ile birlikte sağlam kemikten tamamen ayrılmıştır, ancak stabil özelliktedir.

Evre 4 lezyonda ise osteokondral fragman eklem içine doğru yer değiştirmiştir.



Şekil 2.3. OCD'de radyolojik olarak şematik görünüm

2.9. Kıkırdak lezyonlarına yaklaşım ve tedavi algoritması

Kıkırdak lezyonlarında tedavi konservatif yöntemlerden (Rehabilitasyon, NSAİD tedavi, Viskosuplemantasyon) ve cerrahi yöntemlerden (Artroskopik drilleme, Mozaiplasti, Otolog kondrosit nakli) oluşmuştur.

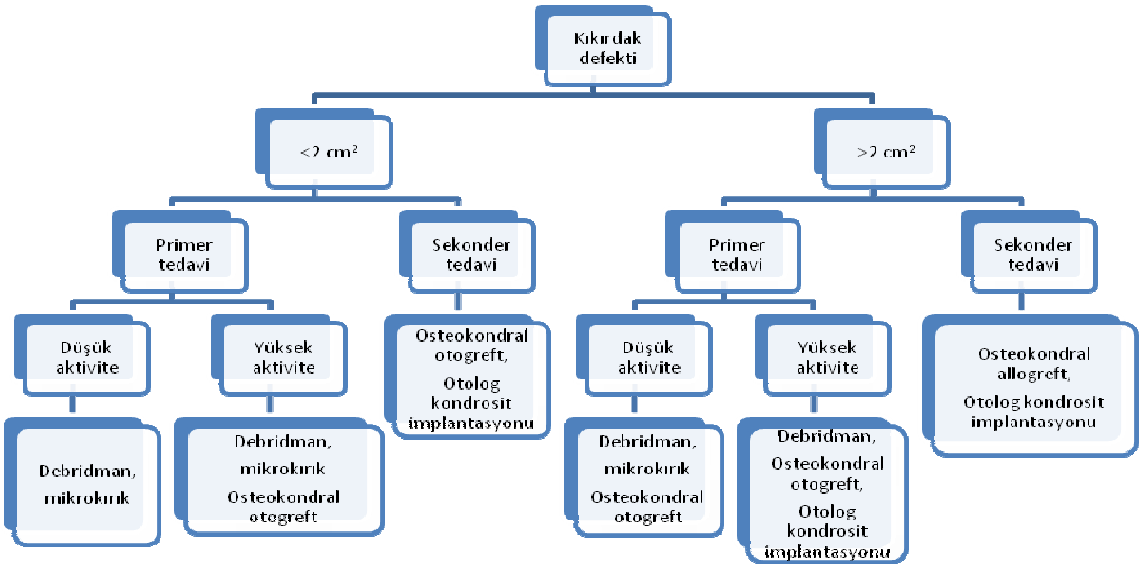
Cerrah tedavide karar verirken hastanın yaşı, genel durumu, travma öyküsü, ek hastalığı (kollajen doku hastalıkları, romatolojik hastalıklar, kemik metabolizmasını baskılayan ilaçlar kullanmasınını gerektirecek malign hastalıklar ve bağ dokusu hastalıkları gibi), ek hastalığın remisyon durumu, lezyona eşlik eden anatomik intraartiküler (meniskial yapıların durumu, ön ve arka çapraz bağlar) ve ekstraartiküler bozukluklar (yan bağ hasarı, malaligment problemleri) değerlendirilmelidir.

Tedavide esas kararı vermemizi sağlayan MRG inceleme ve Bilgisayarlı Tomografi kesitlerinde lezyonun lokalizayonu ve defektin çapıdır.

İlk kez tedavi edilen, düşük aktivite beklentili hastada 2 cm^2'den küçük kıkırdak lezyonu debride edilir veya drilleme/mikrokırık yöntemi uygulanır (37,38). Hastanın aktivite beklentisi yüksek ise, debridman ile drilleme/mikrokırık yöntemlerinin yeterli olmayacağına kanaat getirilirse osteokondral otogreft transferi yapılabilir. Ancak hasta yüksek aktivite beklentisi içerisinde ise, debridman ile drilleme/mikrokırık yeterli olmazsa otolog kondrosit implantasyonu veya osteokondral otogreft transferi gereklidir (39,40).

Düşük aktivite beklentisi olan hastaların 2 cm'den büyük kıkırdak lezyonlarının ilk tedavilerinde debridman ile drilleme/mikrokırık yöntemlerinin yeterli olmayacağına kanaat getirilirse osteokondral otogreft transferi yapılabilir. Ancak 2 cm'den büyük kıkırdak lezyonu olan, yüksek aktiviteli hastalara debridman ile drilleme/mikrokırık yeterli olmazsa otolog kondrosit implantasyonu veya osteokondral otogreft transferi yapılmalıdır. Kıkırdak lezyonları 2 cm^2'den büyük ve bir kez tedavi edilip başarısız olunmuşsa artık tedavi seçenekleri otolog kondrosit implantasyonu ile osteokondral allogreft transferi ile sınırlıdır (39-41).

Tablo 2.2. Kıkırdak lezyonlarında tedavi algoritması



2.10. Kıkırdağın özel hastalıkları

2.10.1. Osteokondritis dissekans

Osteokondritis dissekan (OKD), osteokondral bir parçanın, altındaki kemik yatağından ayrılması ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Herediter faktörler, aksesuvar kemikleşme merkezlerinin ayrılması, endokrinopatiler, vasküler yetmezlik, tekrarlayan mikrotravmalar, tibial epinlerin femur kondilini sıkıştırması gibi birçok teori öne sürülmüşse de hiçbiri hastalığın patogenezini tam olarak açıklayamamaktadır. Epifizleri açık olan hastalarda görülen juvenil formunda kendiliğinden iyileşme oranı %60-90 arasındayken, erişkin tipinde iyileşme olasılığı çok düşüktür. Ayrılma bulgusu olan veya erişkinlerde görülen lezyonlarda cerrahi tedavi gerekir. Ayrılmamış lezyonlarda artroskopik antegrad perforasyon, damarlanmayı artırarak iyileşmeyi uyarır.

Travmatik kıkırdak lezyonlarının aksine, OKD ve avasküler nekroz eksizyonu sonrası oluşan kraterde hem geniş bir kemik hem de kıkırdak dokusu kaybı vardır. Bu nedenle, sadece kıkırdak oluşturmaya yönelik mikrokırık gibi yöntemler çoğu olguda yeterli olmaz ve eklem konturunun rekonstrüksiyonu için kemik kaybının da giderilmesi gereklidir. Ayrıca, klasik yerleşimdeki lezyonların interkondiler çentiğe komşu kenarında kıkırdak bir sınır yoktur. Bu da kondrosit transplantasyonu gibi yöntemlerde sorun yaratabilir. Osteokondritis dissekans sonrası ortaya çıkan defektlerin tedavisinde günümüze kadar üç ana yöntem bildirilmiştir. Bunlar, periost transplantasyonu, mozaikplasti ve kondrosit transplantasyonudur (42).

İnstabil lezyonlarda internal tespit ve greftleme iyi sonuçları verir. İnternal tespit için kanüllü metal vidalar en yaygın kullanIlan implantlar olmasına karşın, son yıllarda biyobozunur implantların kullanımı da gündeme gelmiştir. Ayrılmış ve yerine yerleştirilemeyecek kadar deforme olmuş lezyonlarda, serbest cisim eksizyonu uygulanmalı ve modern kıkırdak restorasyonu yöntemlerinden biri tercih edilmelidir (42).

2.10.2. *Osteonekroz*

Diz eklemini oluşturan kemiklerde osteonekroz steroid kullanımı, travma, alkolizm, Gaucher hastalığı, Orak hücreli anemi gibi hastalıklara bağlı oluşlabildiği gibi, büyük bir çoğunlukla idyopatik olarak görülür. Spontan osteonekroz ilk defa 1968'de Ahlback (43) tarafından tanımlanmış ve ağrı, hassasiyet, radyografilerde etrafı skleroz ile çevrili bir radyolusent saha ve kemik sintigrafisinde fokal aktivite artışı ile karakterize olduğu bildirilmiştir. Tedavide amaç, nekrotik saha temizledikten sonra oluşan defektin orijinaline en yakın şekilde iyileşmesini sağlamaktır. Çoğu kez genç hastalarda görülen osteonekrozlarda, artrodez veya total diz artroplastileri iyi birer seçenek olmadığı için, gençlerdeki lezyonları biyolojik olarak iyileştirmek gerekliliği vardır, bu da sorunun ciddiyetini göstermektedir.

Dizde ortaya çıkan osteonekroz, idyopatik (spontan) veya bilinen hastalıklara ikincil olabilir (44). İdyopatik osteonekroz, genellikle 60 yaşın üzerinde görülür. Kadınlarda üç misli daha sıktır ve genellikle medial femoral kondili tutar. Daha sonra lateral femur kondilinde, tibia kondillerinde ve patellada görülür (31-33,45). En sık medial femoral kondil osteonekrozu şeklinde olan diz osteonekrozuna patella veya tibial plato osteonekrozu eşlik edebilir."Dizin osteonekrotik triadı" denilen bu tutulumda hastaların %80'inde cerrahi rekonstrüksiyonu gerektiren kötüye gidiş olur; hastaların sadece %20'sinde spontan düzelme veya kötüye gitmeme gerçekleşir (46). İkincil (sekonder) osteonekroz ise, daha genç hastalarda görülür, kadın erkek farkı belirgin değildir. Etyolojik faktörler aşağıda verilmiştir (46).

1.Alkolizm

2.SLE tipi otoimmun hastalıklar

3.Renal transplantasyon

4.Yüksek enerjili lazer cerrahisi

5.Lokal agresif kemik tümörleri

6.Orak hücreli anemi

7.Gaucher hastalığı

8.Enflamatuvar bağırsak hastalıkları

9.Menisektomi

10.Familyel hiperlipidemi

11.Caisson hastalığı

Hastalığın patogenezinde kemiğin hücresel elementlerinin azalmış arteryel kan akımı sonucu ölmesi ile seyreden bir hastalıktır. Ekstravasküler basınç ve bunun sonucu olan arteryel tamponad veya intravasküler tromboz teorileri ileri sürülmüştür. İmmünolojik faktörler de önemli bir rol oynayabilir. Çoğu olguda vaskülit ve steroid kullanımı patojenik mekanizmayı açıklamaktadır.

2.11. Kıkırdak rekonstriksiyon yöntemleri

Kıkırdak hasarları genel olarak osteoartritik değişikliklerden, osteokondral kırıklar ve dizde avasküler nekrozdan oluşmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda çok değişik teknikler kıkırdak rekonstriksiyonu için bildirilmiştir. Burada ağırlıklı olarak otolog kondrosit nakli anlatılacaktır.

Geniş kıkırdak hasarı sonrası eksizyon yapılarak oluşan krater, travmatik kıkırdak defektlerinden farklıdır ve kendine özgü zorluklar içerir.

2.11.1. *Kor dekompresyon*

Tek odaklı, çok büyük olmayan lezyonlarda, kollaps öncesi dönemde kullanılan bir yöntemdir. Artroskopik kontrol altında eklem kıkırdağı gözlenir ve femur kondili medialinden yapılan küçük bir kesiden dekompresyon aleti sokulur (Coombs veya Michelle biopsi enstrümanı) kıkırdak zedelenmeden lezyonlu saha boşalır. Hastanın 4-6 hafta basmasına izin verilmez daha sonra kısmi yük verdirilir (47,48).

2.11.2. *Artroskopik debridman ve perforasyon (mikrokırık)*

En çok kullanılan yöntemlerdendir. Çok büyük olmayan lezyonlar (femur kondilinin %40'ından küçük) artroskopik olarak tedavi edilebilir. Bu tekniği 2 cm^2'ye kadar olan lezyonlarda uygulamaktadır. İnce Kirschner teli antegrad olarak, her yarım santime bir delik gelecek şekilde subkondral kemiğe delikler açılır. Her bir santimetrekareye 2-3 delik açılır. Deliklerin derinliği yaklaşık 4 mm'dir. Ancak oluşacak kıkırdak histolojik olarak hiyalin kıkırdaktan farklıdır ve tip I kollajen ağırlıklı bir dokudur, biyomekanik özellikleri ve ömrü doğal hiyalin kıkırdakdan kötüdür ve zaman içinde dejenere olma eğilimindedir. Küçük defektlerde dayanıklılık daha uzun süre olmakla birlikte yüzeyin büyümesi ile bu süre kısalmaktadır. Mikrokırık tekniği uygulanan hastalara sıkı bir rehabilitasyon programı uygulanmalıdır. Sekiz hafta boyunca yük verdirilmeyen hastalara günde sekiz ila oniki saat sürekli pasif hareket cihazı kullandırılır. Yapılan 3-5 yıllık takiplerde hastaların %67'sinde iyileşme, %20'sinde değişiklik olmadığı,%13'ünde ise dizlerinin daha da kötüleştiği bildirilmektedir (49).

2.11.3. *Osteokondral otogreftler*

Eklemi, kemik iliği stimülasyon teknikleri ile elde edilen fibrokartilajdan daha uzun ömürlü ve biyomekanik olarak daha iyi restore etmek üzere eklem yüzeyini tip II kıkırdakla rekonstrükte eden teknikler geliştirilmiştir. Osteokondral otogreft transplantasyonu (OOT) kemik ve üzerindeki kıkırdak dokusunun bir blok halinde sağlıklı eklem yüzeyinden alınıp lezyon bölgesine sıkıştırılarak (press-fit) yerleştirme tekniğidir. İlk kez 1985'te Yamashita ve ark. tarafından tanımlanmış ve Hangody ve ark. tarafından yaygınlaştırılmıştır (50,51). Tek odaklı çapı 1-4 cm arasında değişen tam kat kıkırdak lezyonları ve kemik kıkırdak defektleri temel endikasyon alanıdır. Yaşı 50'den küçük, ameliyat sonrası rehabilitasyona uyumlu, dejeneratif bulgusu olmayan olgular uygun adaydır. Kıkırdak defekti ile beraber ekstremitede dizilim kusuru varsa düzeltilmelidir. Eşlik eden menisküs ve bağ lezyonları aynı anda tedavi edilebilir. Otolog osteokondral transfer (OOT) veya mozaikplasti mini-artrotomi ile açık veya artroskopik olarak yapılabilir. Cerrahi

ekipmanların ve biyoteknolojinin gelişmesi kıkırdak lezyonlarında tedavi seçeneklerini artırmıştır. Osteokondral otogreft transplantasyonu tek basamakta canlı kemik kıkırdak ünitelerini sağlar ve oldukça pahalı olan kondrosit kültürlerine ve allogreft alımına gereksinimine alternatif bir yöntemdir. Sadece uygun ekipmana sahip olarak lezyonlar yüksek maliyet ve hastalık bulaşma riski olmadan tedavi edilebilir. Ancak hiyalin kıkırdağın bu uygulamayla bile yüzeyin tamamını örtemediği gerek kondrosit ölümü gerekse greftler arasında kalan yarıklar nedeniyle biyomekanik kalitesi düşük fibröz kıkırdağın tamir işlemine katıldığı unutulmamalıdır.

2.11.4. *Osteokondral allogreft transplantasyonu*

Kıkırdak hasarında allogreftler ile implantasyon taze ve dondurulmuş şeklinde kıkırdak dokuları ile yapılabilir. Ekleme taze allogreft uygulaması yönteminin arkasındaki bilimsel dayanak canlılığı ve metabolik aktivitesi devam eden hiyalin kıkırdak dokusunu defektli alana taşıyarak orijinal eklem yüzüne benzer özellikte hiyalin kıkırdak yüzey elde etmektir (52-55). Taze kavramı genellikle donör ölümünden 24 saat içinde alınan ve yedi gün içinde transplante edilen greftler için kullanılır (53). Kıkırdak kayıplarının osteokondral allogreftlerle tedavisi ilk kez Lexer (56) tarafından yayınlanmıştır, çalışma 1908 ile 1925 yılları arasında osteokondral allogreft uygulanan 23 olguyu içerir. Kıkırdak avaskülerdir beslenmek için kan damarlarına ihtiyaç duymaz, sinir dokusu içermediğinden fonksiyon görebilmesi için innervasyona ihtiyacı yoktur ve immün sistemde ayrıcalıklı bir konumu vardır, çünkü kondrositler asellüler matriks içine gömülü olduğundan immün sistem taramasından kurtulabilirler ve immün yanıtın ortaya çıkması önlenir (57). Kemik dokudaki hücreler kan damarlarına bağımlı olduklarından transfer edildikten sonra canlılıklarını sürdüremezler, fonksiyonlarını, daha çok bir yapı iskelesi şeklinde görürler, bu da diğer kemik greftlerinde olduğu gibi creeping substitutiton ile meydana gelir ve bir immün yanıt oluşturabilir (58). Transplantasyon sırasında enfektif hastlalık geçişini önlemek için ciddi önlemler alınmalıdır. Greft alımının önlemlere rağmen hastalık geçişi riski hiçbir zaman tamamen önlenemez, bu

yüzden konuyu hastalarla ameliyat öncesi görüşmek çok önemlidir (59). Osteokondral özellikte olması nedeniyle taze allogreftler geniş eklem yüzü kayıplarının tedavisinde uygun bir seçenektir. Primer allogreft kullanımı 2 cm^{2}'den büyük kıkırdak kayıpları olan diğer yöntemlerle tedavi edilemeyecek hastalarda ve subkondral kemik kaybının 6-10 mm derinlikte olduğu durumlarda tercih edilir.

Klinikte en çok tercih edildiği özel durumlar ise şunlardır:

- Osteokondritis dissekans,
- Osteonekroz,
- Post-travmatik defektler,
- Patellofemoral artroz,
- Unikompartmental veya multifokal post-travmatik veya dejeneratif tibiofemoral artroz,

Kontrendike olduğu durumlar:

- İleri multikompartmanel artroz,
- Enflamatuvar eklem hastalığı,
- Kristal artropatisi,
- Düzeltilmemiş ligament instabilitesi,
- Meniskal yetmezlik,
- Bacağın dizilim kusuru

Taze osteokondral allogreft uygulaması, çok çeşitli kıkırdak kemik kayıplı patolojik durumların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Literatürde bu uygulama laboratuvar ve klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Uzun dönem izlemlerde tatmin edici sonuçlar alınmış olması, özellikle genç yaş grubunda geniş kıkırdak kaybı ile karakterize hasta grubunda taze allogreft uygulamasını protezi geciktiren biyolojik bir çözüm olarak cazip hale getirmektedir.

2.11.5. *Otolog kemik grefti ve kondrosit implantasyonu*

Subkondral kemiği içeren defektlerde stimülasyon ile elde edilebilen osteogenez yetersiz kalmaktadır. Osteokondral otogreft transferi bu olgularda ekonomik, uygulaması kolay ve aynı zamanda emniyetli bir tedavi yöntemidir (60). Ancak 3 cm^2'nin üstünde olan defektlerde greftlerin çıkarıldığı verici bölgeye oldukça büyük hacimli ve kalıcı zarar verilmektedir. Aynı zamanda osteokondral silindirleri parke taşları gibi yan yana kırmadan yerleştirip konveks eklem yüzeyini pürüzsüz bir şekilde tamir etmek titizlik gerektiren ve bu uygulamayı zorlaştıran bir yöntemdir. Tamir amaçlı osteokondral otogreftin yanında otolog kondrosit implantasyonu (OKİ) son on yılda oldukça yaygınlaşmıştır. Ancak şüphesiz ki alınan kondral dokunun üretilmesi için uzmanlaşmış bioteknoloji şirketlerine (Örn: Genyzme, Verigen, Tetec, Codon vs.) kargoyla gönderilir. Bu özel laboratuarlarda kondrositler enzimler yardımıyla izole edildikten sonra hücre kültürü ortamında çoğaltılıp üç ila dört hafta sonra ikinci bir ameliyat için süspansiyon halinde cerrahi girişimde kullanılmak üzere hastaneye geri yollanır. Süspansiyon içinde olan kondrositler oluşturulan periost ile defektten biyoaktif bölmeye enjekte edildikten sonra bu özel ortamda matriks proteinlerini sentez ederek yeniden ekstraselüler bir matriks üretebilir. Otolog kondrosit implantasyonu tamiri sonucunda mikroskopik yapısında hiyalin kıkırdak oluşturmasa bile, histolojik tanımlamasında hiyalin benzeri kıkırdak olarak adlandırılan bir onarım dokusu sağlayabilir. Otolog kondrosit implantasyonunda ameliyat süresinde dikkat edilecek iki özellik şunlardır:

- Defekt hazırlanmasının subkondral kemiği yaralamadan ve kondrositlere toksik etki yapan kanamayı önleyerek uygulanması gerekir.

- Hazırlama sonrası defektin etrafının sağlıklı ve dik duvarlı kıkırdak dokusuyla çevrili olması, kondrositlerin dışarı taşmaması kondrogenez açısından çok önemlidir.

Ameliyat tekniğini kolaylaştırmak amacıyla kondrositler için son yıllarda çeşitli taşıyıcı maddeler, bir başka deyişle polimer ağları veya matriksler geliştirilmiştir. Doku mühendisliği için geliştirilmiş bu ağlar kolajen (tip I, III), hiyaluronik asit ya da glikoz polimerlerden oluşabilir (61-62). Bu polimer ağlarında olması gereken özellikler şu biçimde sayılabilir:

- Polimer ağın hücrelerin yapışması ve çoğalması için uygun olması,
- Polimerlerin kendisi ve metabolitlerinin toksik olmaması,
- Hücreler ve hücreler arasındaki iletişim için en az %90'lık geçirgenlik içermesi,
- Polimer ağın kondrogenez ve difüzyon için yeterli derecede biouyarıcı olması,
- Polimerin yabancı cisim reaksiyonu ya da toksik reaksiyon yapmadan tamamen çözülmesi,
- Polimerin kontrol edilebilir çözülme hızında olmasıdır.

Şu anda en yaygın olan yöntemlerden biri matriks destekli otolog kondrosit implantasyonudur. MACI (Şekil-4) Behrens ve ark. tarafIndan 1999'da klinik uygulama haline sokulan bu yöntem daha sonra geliştirilen çeşitli matriks destekli uygulamalar için örnek oluşturmuştur (63,64). Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonda kondrositler çoğaltıldıktan sonra bir ağın üzerine serpilir. Bu kullanılan ağ kolajen tip I/III'ten oluşup bir yüzü kondrositlerin girmesine izin verirken, öbür yüzü daha sık örülmüş olduğundan, hücreler için geçilmez bir tabaka oluşturur. Kondrositlerinlerin polimer yapılı bir ağa infiltre edilmesi cerrahi teknği olduça kolaylaştırmaktadır.

Matriks sütürle değil, sadece fibrin yapıştırıcısı ile defektin içine tespit edilir. Kondrositler matriks içinde sabit olduklarından dışarı sızma tehlikesiyle oluşmaz. Otolog kondrosit implantasyonu ve MACI'yı karşılaştıran klinik araştırmalar ve klinik bulgular olmasa bile matriks destekli yöntemlerin avantajları vardır:

- Matriks kondrositleri rediferansiyasyon sağlayan üçboyutlu ortam oluşturur,
- Kondrositleri sabit olarak bir taşıyıcının üstünde yapışıp, dışarı sızamıyor,
- Periost grefti ve sütürler gerekmediğinden MACI'da cerrahi teknik daha kolay ve ameliyat süresi daha kısadır (65).



Şekil 2.4. Polimer yapılı MACI

3. MATERYAL ve METOD

Nisan 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı'na diz ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalardan İCRS (İnternational cartilage repair soceity) kritelerine göre klinik olarak evre-IV osteokondral defekt tanısı konulmuş olan, 29 olgu çalışmaya alındı. Laboratuar incelemesi olarak tüm hastalara çalışmaya başlamadan önce tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeler, direkt radyografi, üç boyutlu tomografi ve MRG inceleme yapıldı.

Olguların altısı (%20) kadın, yirmiüçü (%80) erkekti. En genç olgu 11 yaşında, en yaşlı olgu 38 yaşındaydı. Olguların yaş ortalaması 23,8'idi.Yirmidokuz olgu, içerisinde kıkırdak defekti en büyük olan 6*7 cm iken, en küçük olanı 3*3,5 cm idi. Ondört olguda lateral femoral kondilde, onbeş olguda medial femoral kondilde kıkırdak hasarı var idi. Sekiz olguda medial hemde lateral femoral kondilde defekt mevcuttu (Tablo 3.1). Tüm olgularımızda hem kıkırdak hemde kemik doku hasarı vardı. Hiç bir olguda malaligment veya diz bağ dokusu sorunu yoktu.

Dört olguda osteokonritis dissekans, ondokuz olguda avasküler nekroz, altı olguda ise travmatik olabileceği radyolojik olarak düşünülebilen kıkırdak defekti mevcuttu (Şekil 3.1).



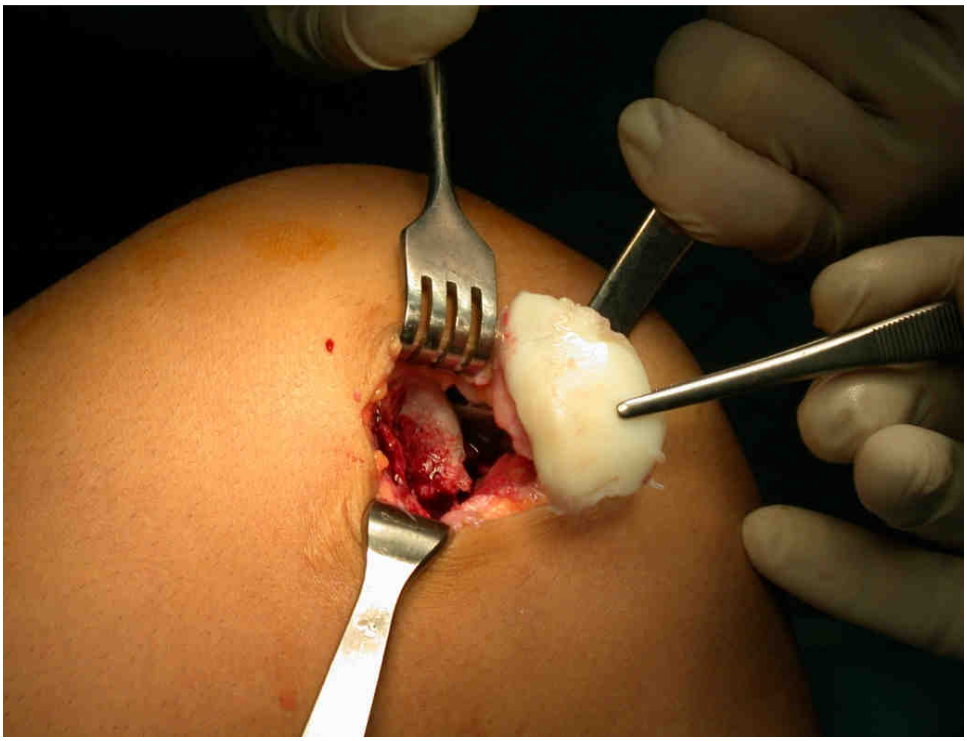
Şekil 3.1. Olguların diagram üzerinde gösterilmesi

Tablo 3.1. Olguların demografik dağılımı

N	29
Cinsiyet	
Erkek *N* (%)	6(20)
Kadın *N* (%)	23(80)
Ortalama yaş	23,8
Ortalama BMİ kg/m ^{2}(dağılım)	25,4(20-35)
Defekt etyolojisi (%)	
Avasküler nekroz	19(65)
Travmatik	6(20)
Osteokondritisdissekans	4(13,7)
Sempton süresi (yıl)	1,3
Defekt lokalizasyonu (%)	
Medial femoral kondil	15(51)
Lateral femoral kondil	14(49)
Defekt çapı ortalaması(dağılım) cm	3,9*4,1 (3*3,5- 6*7)

En kısa takip süremiz oniki ay iken en uzun takip süremiz beş yıl idi. Tüm hastalardan doku nakli yapılacağı ve alınan dokunun hücre labaratuarında incelenmeye tabi tutulup tekrar hastaya tatbik edileceğine dair yazlı onam alındı. Ayrıca hastaların radyolojik tetkileri ile hastanın yazılı dilekçesi tedavi olmak amaçı ile T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne başvurusu ile Sağlık Bakanlığından doku ve organ nakli onayı alındı.

Olguların tümü iki basamaklı cerrahi ile tedavi edildi. Birinci basamakta artroskopik olarak eklem kıkırdağına bakılarak nakil kararı alındı. Ardından iliak kanattan 3 cm'lik insizyonla girilerek yaklaşık 40 ila 60 cc civarında spongioz kemik grefti alındı. Diz patella medial veya lateralinden mini artrotomi ile açılarak kıkırdak defekti kemik defekti ile beraber kürete edildi. Altı olguda eklem faresi eksize edildi (Şekil 3.2, 3.3).

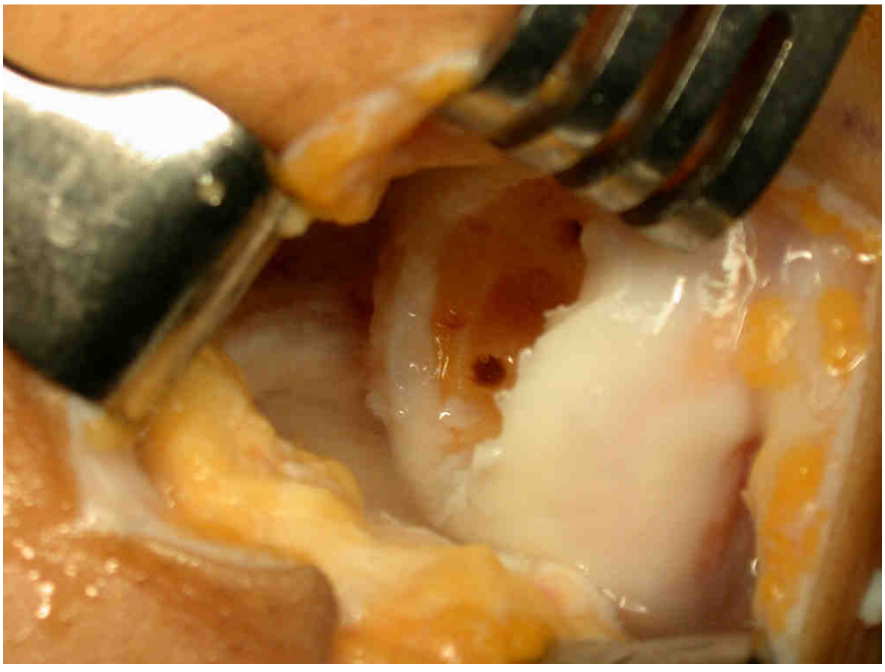


Şekil 3.2. Eksize edilen eklem faresi

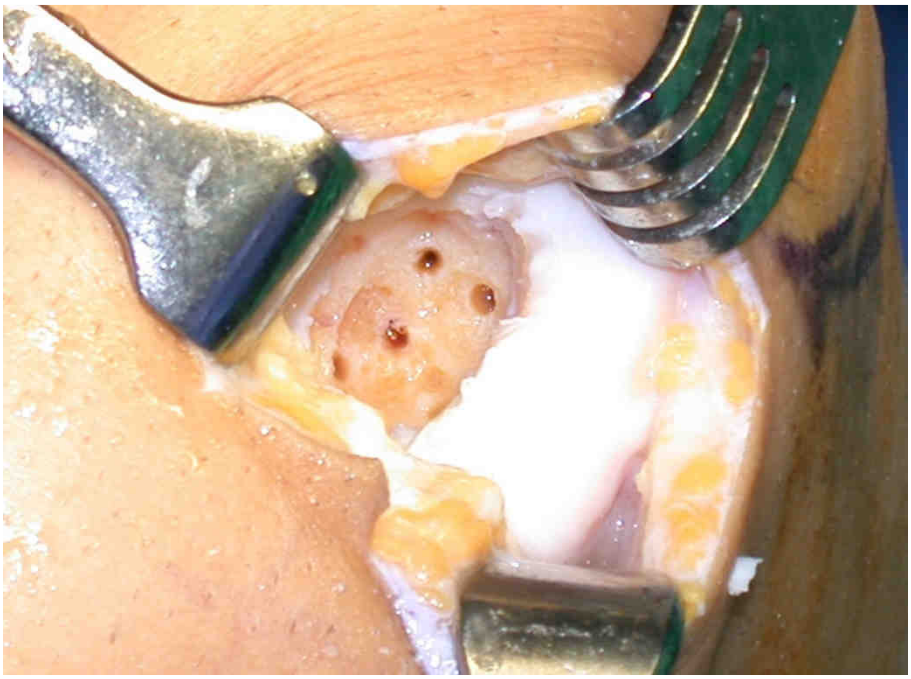


Şekil 3.3. Eksize edilen eklem faresi

Küretasyon ve debridmanı takiben sağlam kemik dokusuna ulaşıldıktan sonra kemik dokusu 2 mm'lik K-teli ile kanlanmayı artırmak amacı ile perfore edildi (Şekil 3.4, 3.5).

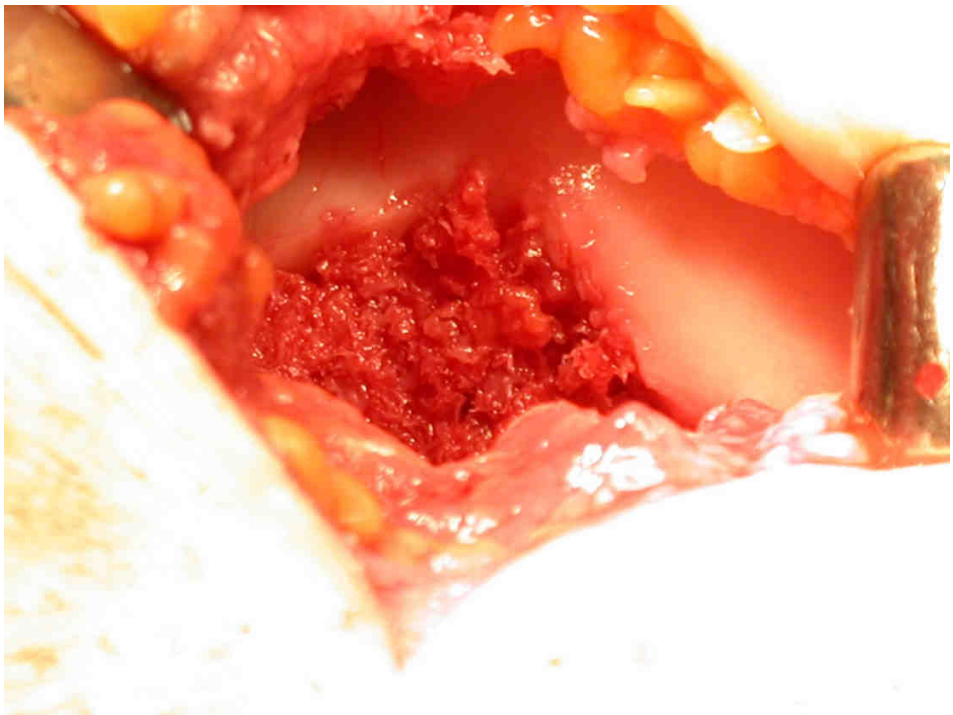


Şekil 3.4. kürete edilmiş bir osteokondral defekt.



Şekil 3.5. Perforasyon yapılmış osteokondral defekt

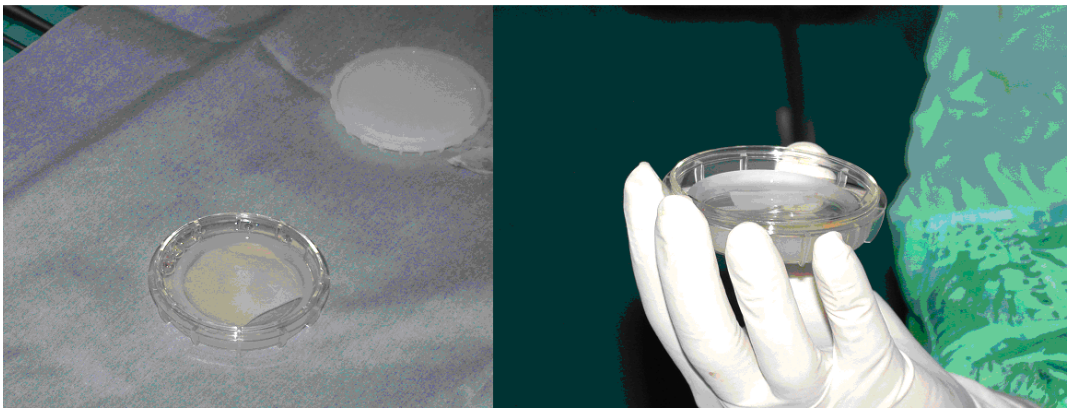
Perferasyon işlemini takiben alınan otolog iliak kanat spongioz greftler impaktör ile eklem kontrüne uygun olacak şekilde (Şekil 3.6) defekte yerleştirildi (Pres-fit otolog kemik greftlemesi).



Şekil 3.6. Medial femoral kondile spongioz greft pres-fit impaksiyonu

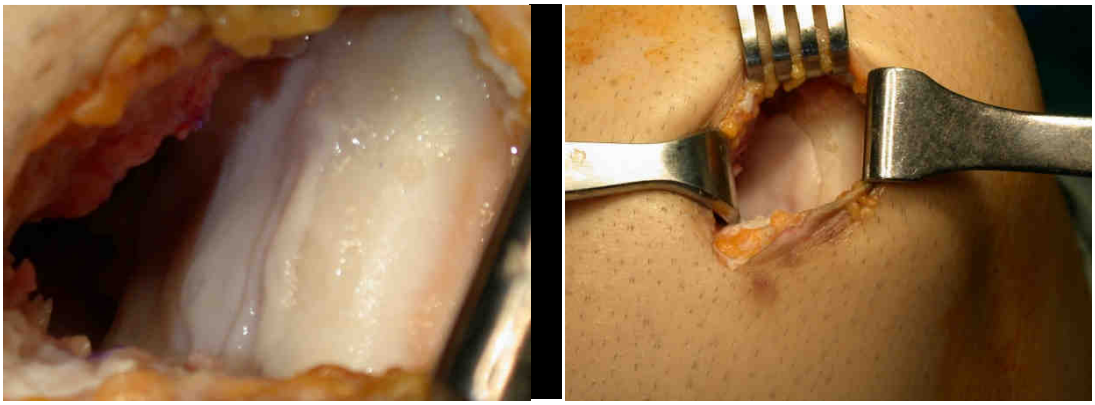
Aynı sırada diz içerisinden üçer adet kıkırdak biopsisi alınıp üretilmesi amacı ile doku kültürüne gönderildi. Yıkamayı takiben patellar tendon ve anatomik katlar uygun pozisyonda sütüre edilip soba borusu atele alındı. Operasyondan sonra ertesi gün pernöz dren çekildi. Ameliyatın ikinci haftası ise alçı çıkartılıp pasif harekete başlandı. Doku kültürleri ilk yirmi olgu için üniversitemiz bünyesinde oluşturulan proje vasıtası ile A.Ü. Fen Fakültesi Biyoteknoloji labaratuarında Prof.DR. Murat Elçin ile beraber üretildi (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enst. Md; 22.01.2005 /512 sayılı kararı, Ankara Üniversitesi Etik Kurulunun; 17.04.2004 /52-1283 sayılı kararı, T.C. Sağlık Bakanlığı; 21.06.2006 / 10190 07.08.2006 / 281 sayılı kararı ve Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enst. Md;19.01.2008 /2201sayılı kararı ile).

Üç adet hasta kondrositleri ise ATİ, kalan altı hasta kondrositi ise GENYZME labaratuarlarında üretildi.



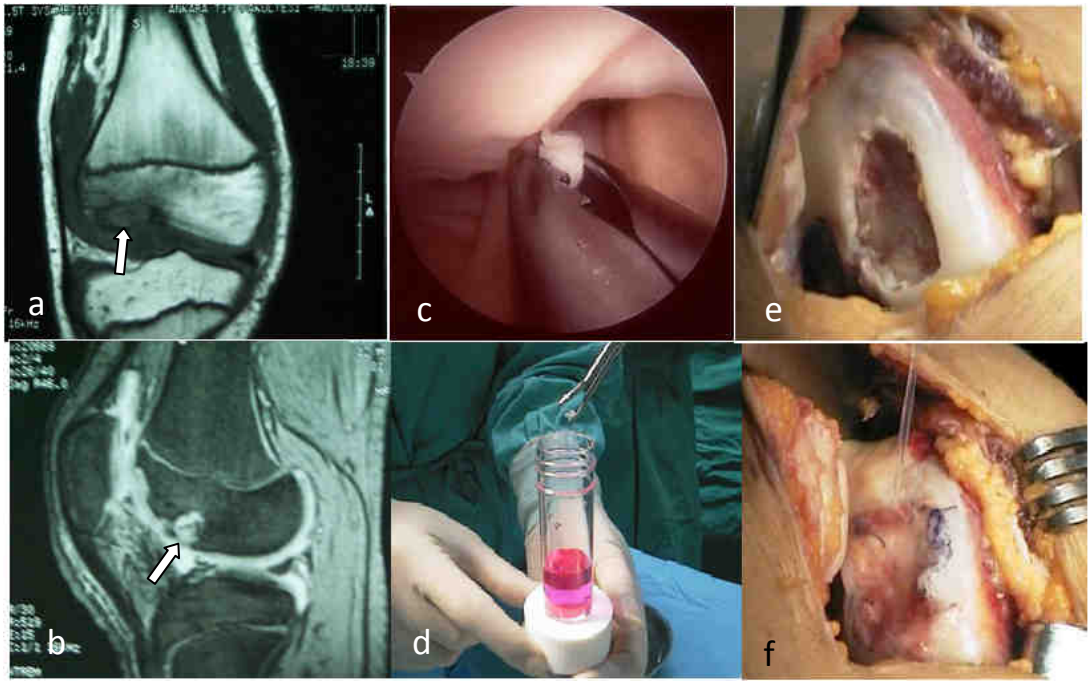
Şekil 3.7. Martiks destekli kondrosit hücre kültürü

İlk opere edilen sekiz hasta sıvı ve periost destekli kondrosit kültürü konulurken, kalan yirmibir hastada ise MACI (Şekil-10) destekli kondrosit kültürü kullanıldı. Birinci operasyon sonrası alınan kondrosit kültürleri ortalama dört hafta sonra üretilip, implantasyon için hazırlandıktan dört hafta sonra ikinci basamak tedavi olarak başlandı. Tekrar aynı insizyon hattından girilip üretilen kondrosit ağı defektin üzerindeki kemik tabakaya yerleştirilip üzerine doku yapışıtırıcısı özelliği bulunan fibrin jel ile fiske edildi (Şekil 3.8, 3.9).



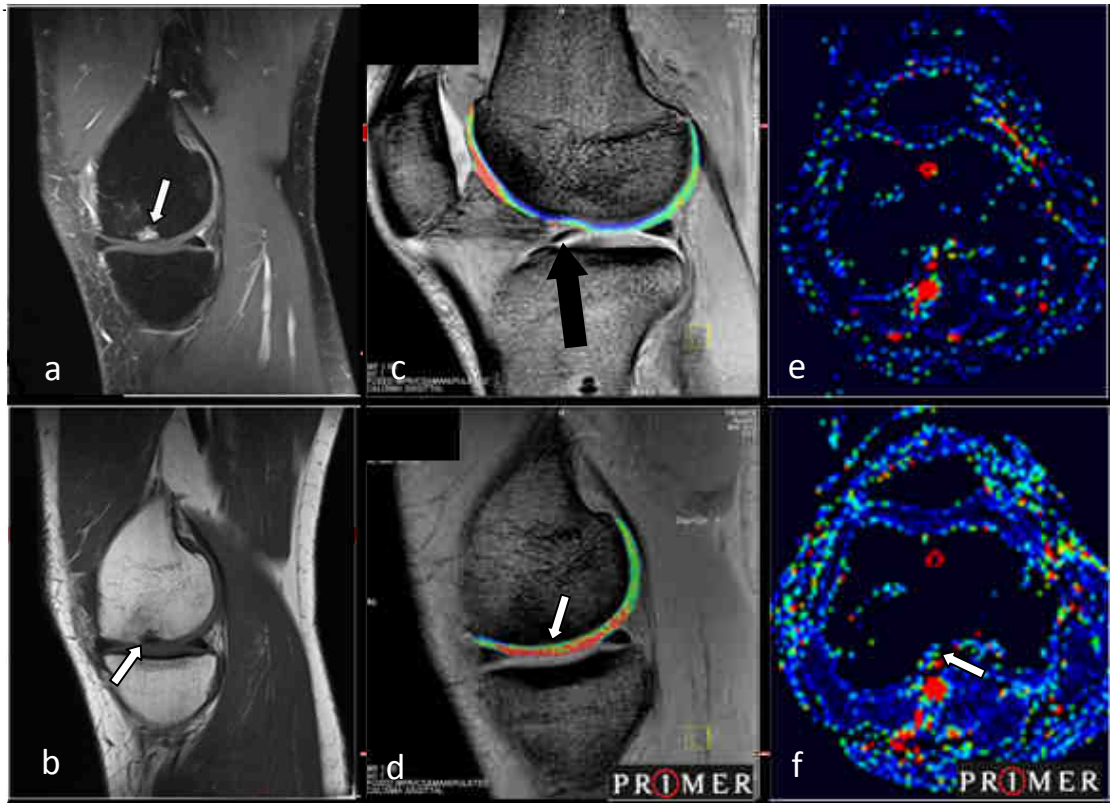
Şekil 3.8, 3.9. İmplantasyon yapılmış bir olguda görünüm

Hastalardan ameliyattan bir hafta sonra pasif hareket ve altıncı haftadan sonra ise parsiyel yük verme egzersizleri, üçüncü aydan sonra ise tam yük verme egzersizleri önerildi. Ameliyattan sonra her üç ayda bir T-1, T-2, Perfüzyon ve STIR MRG çekildi.



Şekil 3.10. 14 yaşında erkek, femur kondilinde osteokonriditis dissekans olgusu

a; T-1 sekansında lateral femoral kondilde hipointens (beyaz ok) b; Gradiyent EKO sekansında hiperintens sinyal özelliğinde osteokondral lezyon gözlenmektedir (beyaz ok), c; Femur kondilinden kıkırdak grefti alınmasının fotografik görüntüsü, d; Alınan kıkırdak greftinin besi kültürüne konulması e; Birinci basamak ameliyatta kürete edilen lezyonun makroskopik görüntüsü (mini-artrotomi ile) f; İkinci basamak ameliyatta kültürden alınan materyalin doku yapıştırıcısı ile yerleştirilmesinin klinik görüntüsü



Şekil 3.11. 32 y. Erkek hasta post. op. 9. Yıl

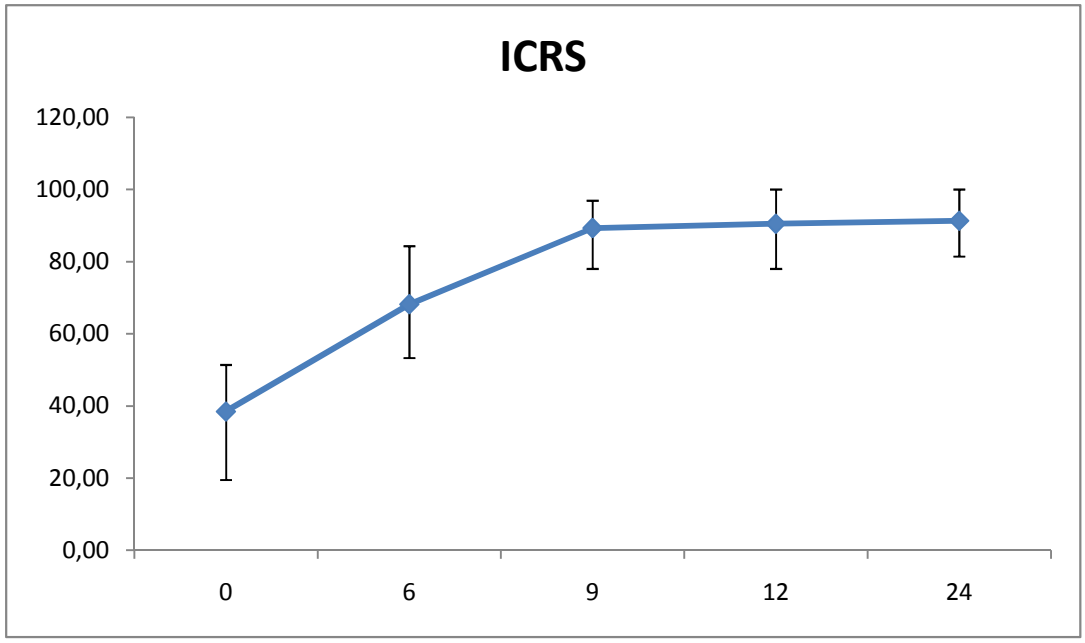
a; STIR sekansında iyileşmeye başlayan hiperintens osteokondral lezyon (beyaz ok) b; T-1 sekansında hipointens lezyon (beyaz ok) c-d; T-2 mapping sekansında iyileşmekte olan kıkırdak dokusu siyah ok, kaynamakta olan iliak otogreft (beyaz ok) e-f; Perfüzyon mrg'de kırmızı nokta şeklinde alanlar (beyaz ok) kıkırdak dokusunda vaskülerite artışını radyolojik olarak gösteriyor.

Hastalarımız İCRS (İKDC 2000), Modifiye Cincinati, Tegner Lysholm Knee Scoring Scale skalası ile takip edildi. Ameliyat öncesinde ve sonrasında 6. ay, 9. ay, 12. ay ve 24. aylarda skorlamalara tabi tutuldu. Ayrıca bu dönemlerde MRG çekilerek kıkırdak kalınlıkları ölçüldü.

Tegner-Lysholm bir aktivite skoru olarak hastaların günlük hayatta ve spor aktivite etkinliklere göre, yürüme, stabilite klinik semptomları ölçen bir puanlama sistemidir. Modifiye Cincinati skorlaması günlük aktivite ve ağrıya yönelik bir skorlama sistemidir. İCRS ise aktivite, ağrı, fonskiyenel durumu ile beraber hasta memnuniyetinide belirtir. Aynı zamanda lezyon boyutları, lokalizasyon, evreleme içinde iyi bir dökümantasyon oluşturan bir yöntemdir (66-68).

4. BULGULAR

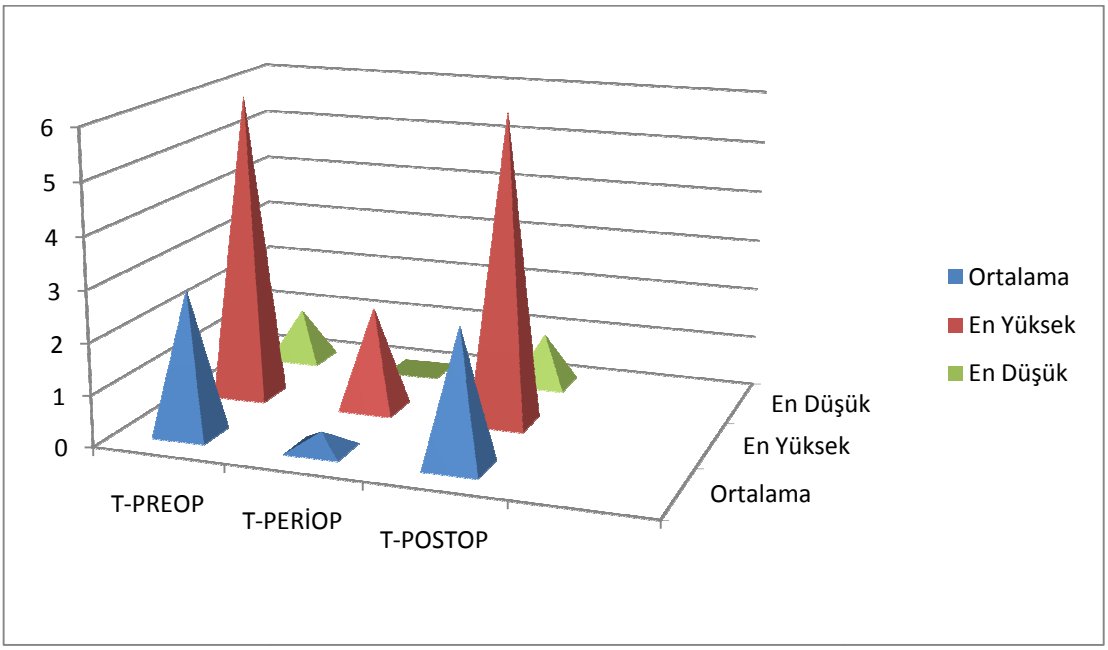
Sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda preoperatif dönemde İCRS Skorumuz ortalama 36,4 (19,5-51,4). 12. ayda ameliyat sonrası İCRS skoru en az 78, en fazla 100 puan alınmıştır. Ortalama elde ettiğimiz skor ise 91,4 puandır. 24. Ayda ortalama 92,8 olup minumum değer 81,4 maksimum değer ise 100 puan idi. Ameliyat öncesi ve sonrası İCRS Skorları karşılaştırıldığında ortalama puan 36,4'ten 24 ayda 92,8'e yükselmiştir. En düşük 81,4 en yüksek ise 100 puan skor görülmüştür (Şekil 4.1). İstatiksel analizler de ise İCRS Skorları Freidman testine göre yorumlanmış olup preoperatif dönemde 6, 9, 12, 24 aylarda alınan puanlar arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Her ayda alınan skorlamalar birbirleriyle ikili karşılaştırıldığında (0-6, 0-9, 0-12, 0-24, 6-9, 6-12, 6-24, 9-12, 9-24, 12-24. aylar) Benferroni düzeltmeli Wilcoxon testine göre tüm aylarda alınan skorlar birbirleriyle anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$).



Şekil 4.1. İCRS Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama

Tegner skorunda ise aktivite ortalama, yaralanmadan önce 2,79, ameliyata girmeden hemen önce 0,34, postop. 2.yılda ise 2,62'dir (Şekil 4.2). Freidman testine üç zaman arasındaki farklılık karşılaştırılırsa preop ve postop. dönemler arasında anlamlı bir fark yoktur (p>0,017).

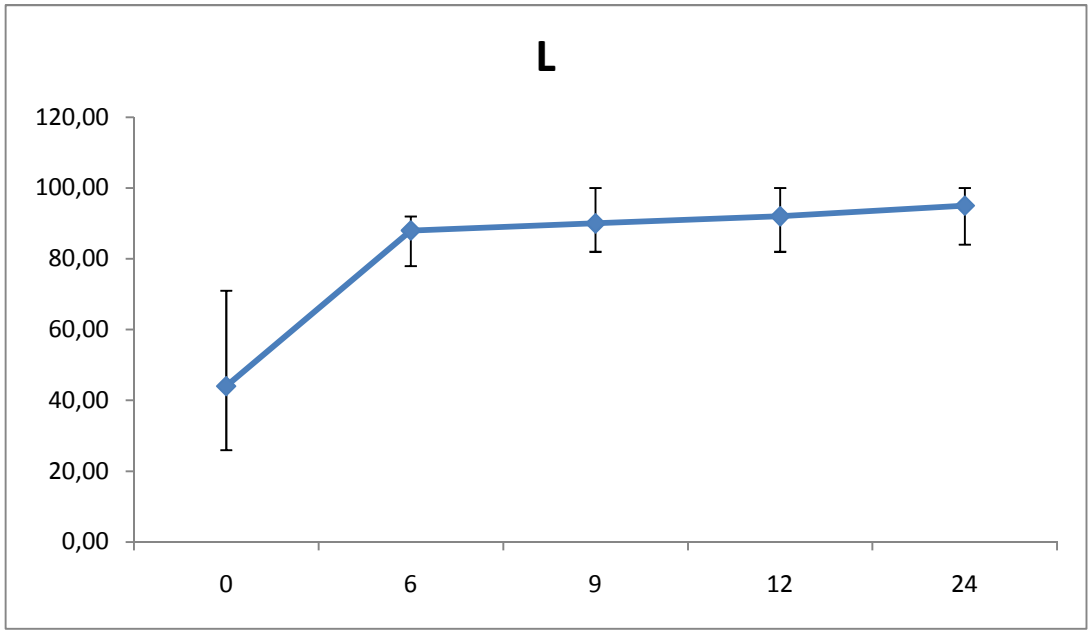
Ancak preop. ve postop. dönemler ayrı ayrı periop. (ameliyattan hemen önceki dönem) dönemle karşılaştırılırsa anlamlı bir fark vardır (p<0,001).



Şekil 4.2. Tegner skorları grafik şeklinde gösterimi

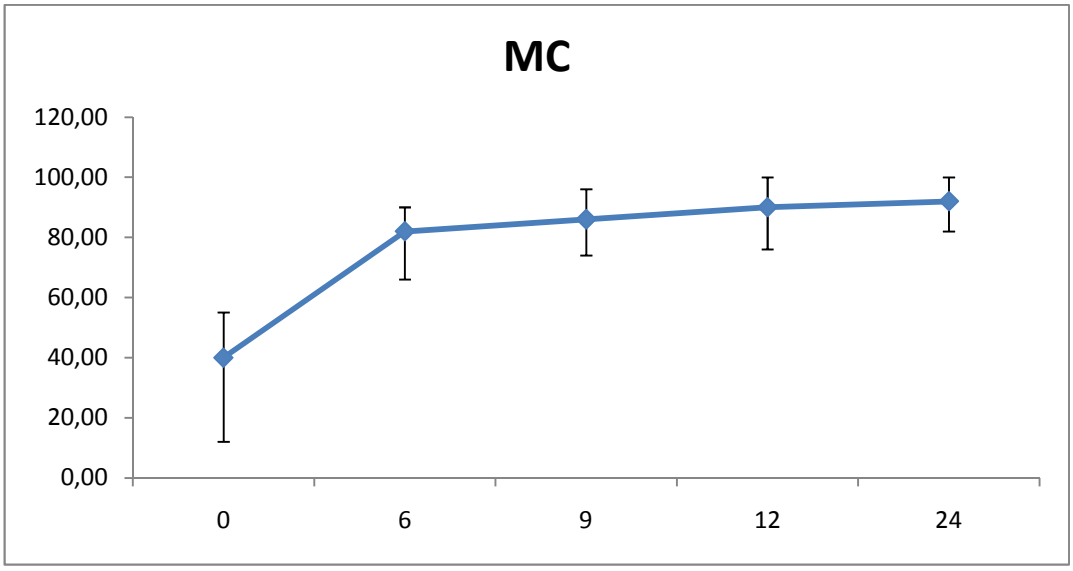
Preoperatif dönemde Lysholm Skorumuz ortalama 47,6'idi (26-71). 12. ayda ameliyat sonrası Lysholm skoru en az 82, en fazla 100 puan alınmıştır. Ortalama elde ettiğimiz skor ise 93,2 puandır. 24. Ayda ortalama 94,2 olup minumum değer 84 maksimum değer ise 100 puan idi. Ameliyat öncesi ve sonrası Lysholm Skorları karşılaştırıldığında ortalama puan 47,6'dan 24 ayda 94,2'ye yükselmiştir (Şekil 4.3). İstatiksel analizler de ise Lysholm Skorları Freidman testine göre yorumlanmış olup preoperatif dönemde 6, 9, 12, 24 aylarda alınan puanlar arasında anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Her ayda alınan skorlamalar birbirleriyle ikili karşılaştırıldığında (0-6, 0-9, 0-12, 0-24, 6-9, 6-12, 6-24, 9-12, 9-24, aylar) Benferroni düzeltmeli Wilcoxon testine göre tüm aylarda alınan skorlar birbirleriyle anlamlı bir fark vardır

(p<0,001). Ancak 12 ile 24. aylarda alınan skorlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktur (p<0,25).



Şekil 4.3. Lysholm Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama

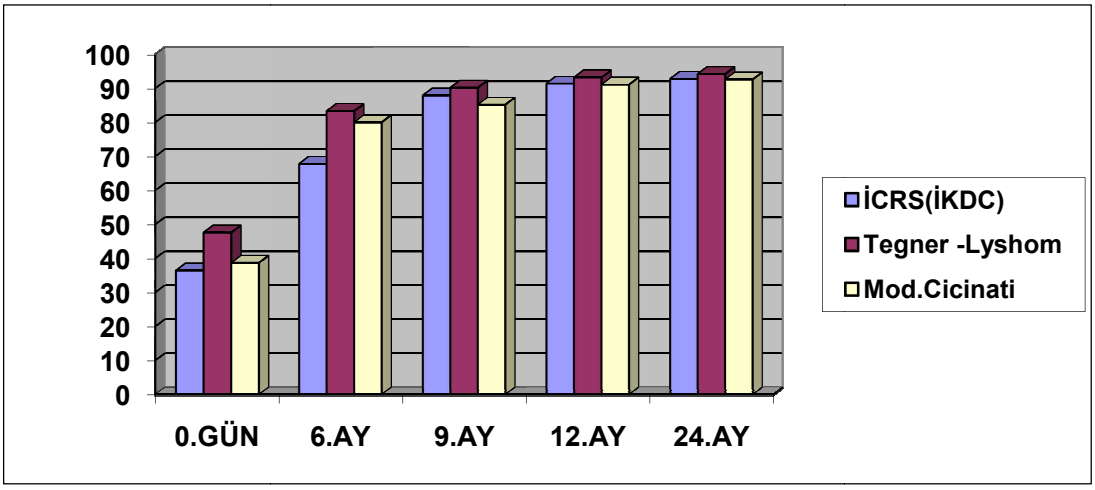
Preoperatif dönemde Modifiye Cincinnati Skorumuz ortalama 38,7'idi (12-55). 12. ayda ameliyat sonrası Modifiye Cincinnati skoru en az 76, en fazla 100 puan alınmıştır. Ortalama elde ettiğimiz skor ise 91,1 puandır. 24. Ayda ortalama 92,6 olup minumum değer 82 maksimum değer ise 100 puan idi. Ameliyat öncesi ve sonrası Modifiye Cincinnati Skorları karşılaştırıldığında ortalama puan 38,7'den 24 ayda 92,6'ya yükselmiştir (Şekilz 4.9). İstatiksel analizler de ise Lysholm Skorları Freidman testine göre yorumlanmış olup preoperatif dönemde 6, 9, 12, 24 aylarda alınan puanlar arasında anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Her ayda alınan skorlamalar birbirleriyle ikili karşılaştırıldığında (0-6, 0-9, 0-12, 0-24, 6-9, 6-12, 6-24, 9-12, 9-24, 12-24. aylar) Benferroni düzeltmeli Wilcoxon testine göre tüm aylarda alınan skorlar birbirleriyle anlamlı bir fark vardır (p<0,001).



Şekil 4.4. Modifiye Cincinati Skorlarının dağılımı; yatay çizgi aylar, dikey çizgi puanlama

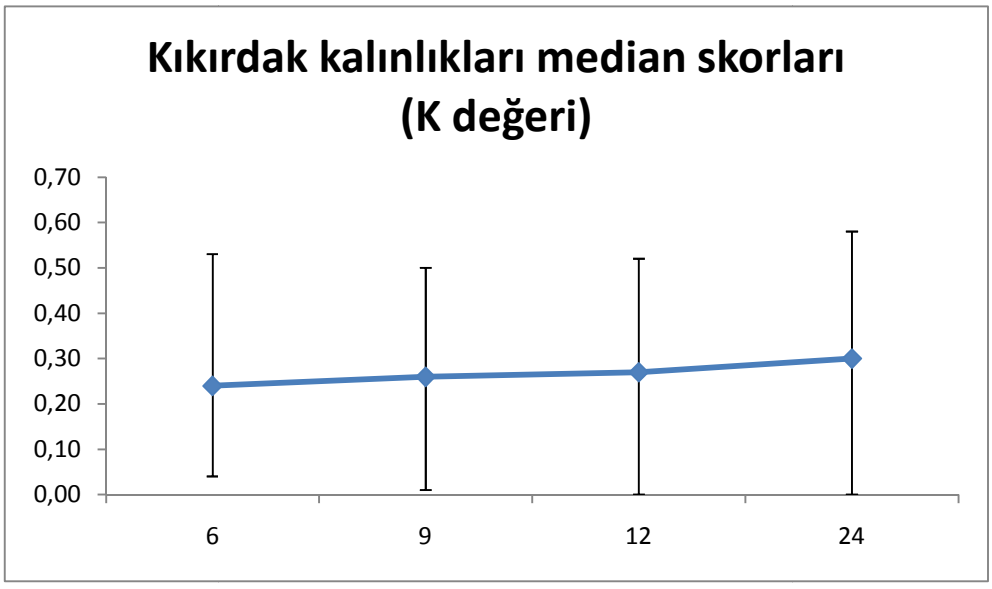
Tablo 4.1. Skorlama sistemlerinin median, maksimum ve minimum değerlerinin gösterilmesi

	Median Skor	Minumum Skor	Maksimum Skor
İCRS Preop.	36,4	19,5	51,4
İCRS 6. ay	67,8	53,3	84,3
İCRS 9. ay	87,9	78	96,9
İCRS 12. ay	91,4	78	100
İCRS 24. ay	92,8	81,4	100
Lysholm Preop.	47,6	26	71
Lysholm 6. Ay	83,3	51	92
Lysholm 9. Ay	90,2	82	100
Lysholm 12. Ay	93,2	82	100
Lysholm 24. Ay	94,2	84	100
Tegner Preop.	2,79	1,0	6,0
Tegner Periop.	0,34	0	2,0
Tegner Preop.	2,6	1,0	6,0
Modifiye Cincinati Preop.	38,7	12	55
Modifiye Cincinati 6. Ay	80	66	90
Modifiye Cincinati 9. Ay	85,2	74	96
Modifiye Cincinati 12. Ay.	91,1	76	100
Modifiye Cincinati 24. Ay	92,6	82	100



Şekil 4.5. Zaman değişkenine göre olgu skorlamaları

Çalışma sırasında olguların preop. 6. Ay, 9. Ay, 12. Ay ve 24. Ay MRG incelenmeleri yapılmış ve remodole olan kıkırdak kalınlıkları ölçülmüştür (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Zaman değişkenine göre kıkırdak kalınlıkları ölçümü yatay çizgi; ay, dikey çizgi; kıkırdak kalınlığı mm olarak

Freidman testine göre K değerinin (Kıkırdak kalınlığının: mm) aylara göre değişimi istatiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

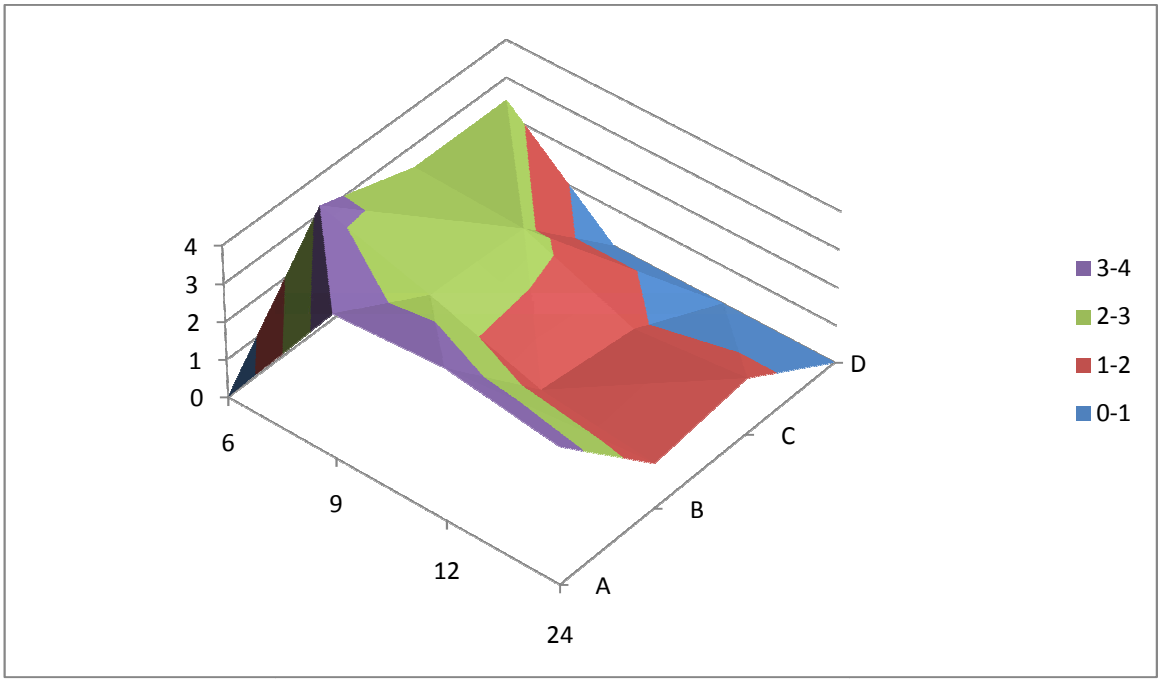
Ancak Kruskal-Wallis testi ile K değerleri non-parametrik olarak Olgu skorlamaları ile karşılaştırılmıştır. Olgulardan alınan skorlar dört gruba bölünmüş buna göre 65 puan ve altı alanlar kötü sonuç (D grubu), 65-83 arası vasat (C grubu), 84-90 arası iyi (B grubu), 90 üstü ise mükemmel (A grubu) sonuç olarak değerlendirilmiştir. Modifiye Cincinati'de ise 30<, 30-54, 55-79 ve >80 şeklindedir dolayısı ile bu sınıflama sisteminde olguların hemen hemen hepsi A Grubunda olduğu için Modifiye Cincinati skalası kıkırdak kalınlıkları ile karşılaştırmalı değerlendirilmeye alınmamıştır.

Post op. 6. Ayda İCRS skorları değerlendirildiğinde D grubunda kıkırdak kalınlığı 2,4 mm ortalama (0,4-5,5) kıkırdak kalınlığı, C grubunun 2,4 mm ortalama (0,4-5,3), B grubunda ise 3,2 mm (tek olgu), bu ayda A grubunda olgu olmamıştır. Oluşturulan üç grub arasında anlamlı bir fark Kruskal-Wallis testine göre oluşmamıştır (p=0,772). Lysholm skorları değerlendirildiğinde ise A, B, C grubları oluşmuş üç grub arasında Kruskal-Wallis testine göre anlamlı bir fark vardır (p=0,004).

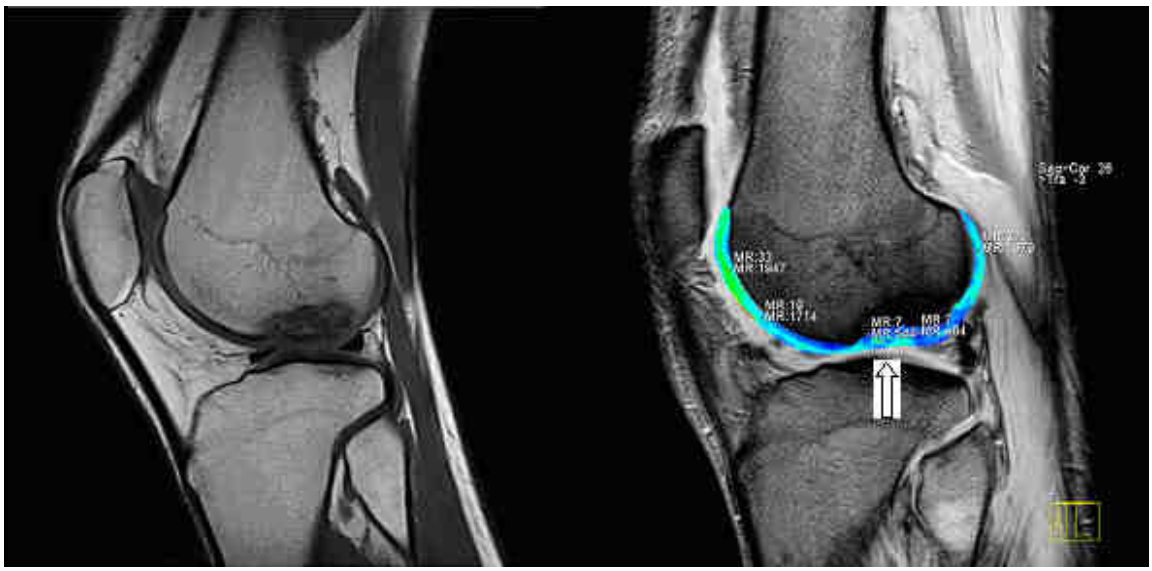
Post op. 9. Ayda İCRS skorları değerlendirildiğinde D grubunda olgu yoktur. Oluşturulan üç grub arasında (A, B, C) anlamlı bir fark Kruskal-Wallis testine göre vardır (p<0,001). Lysholm skorları değerlendirildiğinde ise A, B, C grubları oluşmuş üç grub arasında Kruskal-Wallis testine göre anlamlı bir fark vardır (p=0,006).

Post op. 12. Ayda İCRS skorları değerlendirildiğinde A, B, C Gruplarında arasında anlamlı bir fark Kruskal-Wallis testine göre vardır (p<0,001). Lysholm skorları değerlendirildiğinde ise A, B, C grubları oluşmuş üç grub arasında Kruskal-Wallis testine göre anlamlı bir fark vardır (p=0,008).

Post op. 24. Ayda İCRS skorları değerlendirildiğinde A, B, C Gruplarında arasında anlamlı bir fark Kruskal-Wallis testine göre vardır (p=0,006). Lysholm skorları değerlendirildiğinde ise A, B, C grubları oluşmuş üç grub arasında Kruskal-Wallis testine göre anlamlı bir fark vardır (p<0,001).



Şekil 4.7. Üç eksenli grafikte olguların dağılımı; x; zaman düzlemi (ay), y; kıkırdak kalınlığı (mm), z ekseni; Gruplar (A > 90, B = 84-90, C = 65 – 83, D <65 İCRS Skorlamasına göre)



Şekil 4.8. Bir olguda Soldaki resimde ameliyat öncesi ve sağdaki resimde ameliyat sonrası dönem; Kıkırdak kalınlığına dikkat ediniz (beyaz ok)

5.TARTIŞMA

Kıkırdak hasarları ağrı, tutukluk, kas güçsüzlüğü ve eklem hareket açıklığında azalma ile karakterize çok yaygın bir eklem hastalığı olup bireyin günlük yaşantısını geniş ölçüde zorlaştırabilmekte, hatta onu yürüyemez bir duruma getirebilmektedir. Özellikle genç popülasyonu etkilemesi ve gerek sosyal gerekse ekonomik yönden önemli kayıplara sebebiyet vermesinden dolayı hastalığın tedavisi oldukça önemlidir. Tedavide amaç, ağrı ve tutukluğun giderilerek yaşam kalitesinin arttırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması ve geliştirilmesi, sakatlıklarını önlenmesi veya düzeltilmesi ve tedavi komplikasyonlarının engellenmesidir.

Kıkırdak dokusunun dolayısıyla eklem yüzünü kaplayan hiyalin kıkırdağın iyileşme yeteneğinin zayıf olması, araştırmacıları alternatif tedavi yöntemleri bulmaya itmiştir (5,27). Osteokondral defektlerin onarılması için araştırmacılar; fasia, tendon, kas, periosteal ve perikondrial grefler, fibrin pıhtı, osteokondral otogref ve allogreft, meniskal allogref, ksenogref, mezenşimal hücreler, demineralize allojenik kemik matriks, kültürü yapılan otojen kondrositler, kallo-osseoz grefler ve kanselloz kemik greft uygulamalarından sıklıkla yararlanmışlardır (1,5,6,9,69,70).

Otolog kondrosit implantasyonu ilk defa Brittberg tarafından alınan kondrositlerin donör sahasına ekilerek in vitro olarak uygulanmıştır (71). Peterson ve ark. ları ve diğer araştırıcılar bu yöntemin daha uzun ömürlü bir teknik olduğunu Brittberg'in arkasından fark etmişlerdir (72-74). OKİ diğer kıkırdak rekonstriksiyon yöntemlerine göre bazı avantajlar içerir. Bunlar otolog üretilmiş biyomühendislik materyali, donor morbiditesinin azalması ve defekt boyutlarının öneminin kalmamasıdır ama en önemli avantajı ise hiyalin benzeri bir doku ile dönör sahasının kaplanmasıdır. Diğer tekniklerde ise mutlaka fibrokartilaj doku kalır (72). Dezavantajı ise (birinci jenerasyon nakillerde) sıvı benzeri bir materyalin kullanılması ve ikinci bir cerrahiye gereksinim duyulmasıdır.

Kıkırdak lezyonlarında yüksek giderli ve invaziv OKİ'nin sonuçları artroskopik mikrokırık ile karşılaştırıldığında günümüzdeki literatüre göre tartışmalıdır. Ancak evre III ve IV lezyonlarda artroskopik drilleme yapılan vakalarımızı incelediğimizde, bizim klinik gözlemimiz OKİ'nin daha efektif olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulguları destekleyen birçok bilimsel çalışmada vardır. Knutsen'in bulgularına göre 4 $cm^{2'}$nin altında olan defektlerde OKİ'nin mikrokırığa göre bir üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir (75). Basad ve ark. yaptığı çalışmalarda ise OKİ'nin mikrokırığa göre ciddi bir üstünlüğü vardır (63,76). Ancak daha iyi bir klinik sonuç almak ve spor aktivitilerde farklılığı ortaya koymak için ikinci jenerasyon OKİ yapmak gereklidir (64).

Bu araştırmaların farklılığını ve sonuçlarını yorumlayabilmek için OKİ ile mikrokırığın birbirinden farklı invaziv yöntemler olduklarını belirtmek gerekir. Miniachi ve ark.'ları ayrılmış osteokondral diz lezyonlarında fiksasyon denemiş olup oldukça iyi klinik başarı elde etmiştir. Ancak randomize kontrol grubu yoktur (77). On yıllık takibi olan bir çalışmada ise otolog allogreft nakli yapılan hastalarda iyi bir eklem yüzeyi oluştuğu gösterilmiştir (78). İki cm^2'ye kadar olan küçük osteokondral defektlerin onarımınıda osteokondral otogreft transferiyle kolayca iyi sonuçlar almak mümkündür (79).

Bizim klinik tercihimiz OKİ için genç hasta (13-45) ve defekt çapının 3 cm'den büyük olması yanında, ICRS sınıflamasına göre evre IV kıkırdak lezyonu olmasıdır. Lezyonlar subkondral kemiğide içerdiği zaman iki ayrı bölge ve çeşitli dokuların onarımı gerekir. Ancak büyük osteokondral defektlerin tedavisi yüksek hacimli bir subkondral kemik değişimi gerektirir. Greft verici bölgesinde zarardan sakınmak amacıyla otolog kondrosit destekli yöntemler kemik otogreftleri ile birleştirildiğinde iki fazlı ve zamanlı bir otolog greft oluşur. İlk vakalarımızda kondrosit implantasyonunda bu amaca kemik otogrefti ve iki kat periost greft kullanarak ulaşılabiliyorduk. Periostlu uygulamada sakıncalar bulunmaktadır. Kondrositlerin sabit olmamaları, ameliyat zorlaştırıp uzatması, sütürler ve periostun subkondral kemiğe yapabileceği olumsuz etkiler bunlardan birkaçıdır. Periost kullanımının sakıncalarını ortadan kaldırmak, kolajen ağdan üçboyutlu bir hücre taşıyıcısı sayesinde (MACI), oldukça kolaylaşmıştır. Ancak burada ağın kendisinin

otolog olmadığı hatırlanmalıdır ve bugün uygulamaya giren matriksler arasındaki seçimde biyokompatibilitenin (biyolojik uyumluluğu) önemini vurgulamak gerekir. Doku mühendisliği çerçevesindeki gelişmeler matrikste kullanılabilecek maddeler ve ağ yapısındaki önemli adımlar büyük bir potansiyel oluşturuyor. Şu anda üretilen polimer ağlar biyokompatibilitesi daha yüksek, büyüme faktörleriyle donatılmış matrikslerdir. Homolog endüstriyel fibrin yapıştırıcıdan olan fibronektinlerin kondrositlere olabilecek olumsuz etkisi yakında katkısız otolog fibrin yapıştırıcılar sayesinde yok olmasıda beklenmektedir (80,81).

Literatür tarandığında kondrosit transplantasyonu takipleri sırasında hala gold standart bir takip yöntemi yoktur. Yapılan araştırmalar göze alındığında second look artroskopi yapılabilir. Ancak her kontrolde artroskopi yapmanın etik sorunları vardır. Ayrıca artroskopi sırasında sadece probe ile dokunun yumuşaklığına bakarak bir karar verilebilir. Doku kalitesi hakkında objektif bir karar verilemez.

Hastalarımızın takipleri incelendiğinde Freidman ve Benferroni düzeltmeli Wilcoxon testlerinde olguların skorlarlamaları incelendiğinde, preoperatif dönem, 6. Ay, 9. Ay, 12. Ay, 24. Aylarda alınan puanlar İKDC 2000, Lysholm ve Modifiye Cincinati skalalarında anlamlı fark bulunmuştur. Sadece Lysholm skorunda 12. ve 24. Aylarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular iyileşme ve remodolizasyonun 12. aya kadar çok hızlı ilerlediği ancak 12. Aydan sonra ise 12-24. Aylarda yavaşladığını ancak yinede klinik olarak anlamlı bir mesafe katedildiğini göstermektedir.

Tegner skorunda ise aktivite ortalama, yaralanmadan önce 2,79, ameliyata girmeden hemen önce 0,34, postop. 2.yılda ise 2,62'dir. Freidman testine üç zaman arasındaki farklılık karşılaştırılırsa preop ve postop. dönemler arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,017$). Ancak preop. ve post dönemler ayrı ayrı periop. (ameliyattan hemen önceki dönem) karşılaştırılırsa anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Bu bulgular bize preop. ve postop. dönemler arasında aktivite açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ama olgular perioperatif döneme göre aktivite açısından hem preop. hemde postop. dönemleri anlamlı olarak farklıdır.

Biz kıkırdak hücrelerinin canlılığının takibi açısından PRİMER MRG ile beraber yaptığımız ortak takiplerde kıkırdak hücrelerinin canlılığını STIR MRG ve dizde çok kullanılmayan ancak serebrovasküler hücrelerin doku canlılığını gösteren Perfüzyon MRG ile takip yapmaktayız. STIR MRG ile olgularında aynı anda yeni oluşan kıkırdak dokusu kalınlıkları da ölçüldü. Olgulardan alınan skorlamalar dört gruba bölündüğünde (materyal metod bölümüne bkz.) Kruskal – Wallis testi ile Kıkırdak kalınlıkları non parametrik olarak karşılaştırılırsa grublar arasında kıkırdak kalınlıklarına göre anlamlı farklar her bir ay grubunda bulunmuştur. Buna göre kıkırdak kalınlığının ölçümü olgularda aktivite skorlaması açısından fark yaratmaktadır.

Ancak''Kıkırdak kalınlığı kaç mm olursa olgu hangi grublarda olabilir?''gibi bir soru sorulduğunda ise istatiksel olarak olgu sayısının az olduğu görülmektedir. Tabiki kıkırdak kalınlığının yanında, kıkırdak yüzeyinin pürüzlülüğü, kalitesi ve birim alan başına hücre miktarı ve kaliteli kollagen dokusunun bulunmasıda fonksiyenel aktiviteyi etkileyecektir. Yinede kıkırdak kalınlığının ölçümü olgu sayımız artıkça gelecekte iyi bir belirteç olabilir.

Önümüzdeki yıllarda takip süremiz ve olgu sayımız arttıkça hastaların fonksiyenel durumu, şikâyetleri ve skorlama sistemleri ile korele edip yeni bir takip algoritması oluşturmayı planlamaktayız.

Kıkırdak tedavisinde gelecek: Kıkırdak dokusu lezyonlarının tedavisinde histolojik, biyomekanik ve işlevsel açılardan hiyalin kıkırdak özellikleri gösteren ideal dokuların elde edilmesine yönelik yeni yaklaşımlar üzerinde yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Bunlardan ilki OKT'de periosteal yama kullanımını ortadan kaldıran, artroskopik uygulamayı olası kılan absorbe olabilen ağların kullanımıdır. Bu yöntemin avantajları yukarıda bahsedilmiştir.

Gen tedavisi doku mühendisliğinde değişik biyofaktörlerin dağılımı ve etkilerinin incelenmesinde kullanılmaya başlanan yeni bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde esas olarak anabolik veya katabolik etkili proteinlerin dokulara Adenovirüs, Herpes simpleks virüs ve adenovirüs grubu virüslerin kullanıldığı

vektörler aracılığıyla gen transferi, in-vivo şartlarda direkt dokuya ya da ex-vivo olarak doku mühendisliği yoluyla elde edilen dokulara uygulanmasıdır (82).

Gen tedavisi, hücrelerde mitozun, kondrositlerde kıkırdak doku ekstraselüler matriks sentezi ve depolanmasının ve mezenkimal progenitör hücrelerde kondrogenezin indüklenmesini sağlayabilen değişik proteinlerin dokulara uygulanabilmesini mümkün kılan bir yaklaşımdır. Bu tekniğin temel amacı kıkırdak fenotipini oluşturan genleri bularak onları in-vivo veya ex–vivo olarak stimulasyon sağlamaktır. Ancak bu konuda halen temel ortopedik prensipler tam olarak oturmamış olup, yapılan deneysel çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir.

6. ÖZET

Kıkırdak dokusunda yaralanmalar sonucu meydana gelen defektler ortopedik cerrahide tedavisi sorunlu bir alanı oluşturmaktadır. Kondrositlerin sınırlı iyileşme potansiyeli bu durumun başlıca nedenidir. İyileşmenin yeterli düzeyde olmadığı ve biyomekanik olarak daha üstün özelliklere sahip olan hyalin kıkırdağın fibrokıkırdak ile yer değiştirdiği durumlarda sağlam yüzeylere de aşırı yük binmesi sonucu osteoartrit meydana gelmektedir. Bu yaralanmaların sağaltımında farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan debritman ve lavaj, subkondral kemiğin oyulması ve mikro kırık gibi eklem yüzeylerinde iyileşmeyi uyarmaya dayanan teknikler kullanıldığı gibi hyalin kıkırdağın orijinal haliyle yenilenmesi amcacını güden (otolog kondrosit implnatasyonu, mozaikplasti) tedavi seçenekleri de mevcuttur. Kıkırdak defetlerinde başarılı klinik sonuç elde etmek ancak her lezyon için uygun tedavi yönteminin seçilmesi ile mümkün olabilir. Bu gözden geçirmenin amacı kıkırdak biyolojisini, yaralanma tiplerini, görüntüleme yöntemlerini, tedavi seçeneklerini incelemektir.

7. SUMMARY

Traumatic articular cartilage defects are a problematic issue in orthopedic practice. Main reason for this is the limited healing capacity of chondrocytes. Fibrocartilaginous repair tissue replace original hyaline cartilage and present an inadequate healing process with inferior biomechanical properties which may result in excessive loading on healthy surfaces leading to early osteoarthritis. There are different treatment modalities in these injuries. Marrow stimulating techniques such as debridement and lavage, subchondral drilling and microfracture aiming at high quality healing process or techniques providing hyaline cartilage such as autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty can be used for management of these injuries. Cartilage defects can only be successfully managed with selecting proper modality for each separate patient and lesion. This review aims to discuss cartilage biology, type of injury, imaging modalities and treatment options.

8. KAYNAKLAR

1. Bilgili H. Otolog kondrosit transplantasyonu ile osteokondral defektlerin sağaltım olanaklarının araştırılması: köpek diz ekleminde klinik çalışma http://www.ankara.edu.tr/rectorate/kutuphane/proje/hasanbilgili/rapor.pdf / 10.11.20042. Yıldız C, Bilgili H, Bahçe M, ve ark. Tavşan omuz eklemi kıkırdak dokusundan kondrosit hücre kültürü hazırlanması üzerine deneysel çalışmalar. Veteriner Cerrahi Dergisi 1999; 5; 20-23.

3. Brinker WO, Piermattei DL, Flo GL. Small animal orthopedics and fracture treatment. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983

4. Geoffrey B. Higgs MD, Arthur L. Boland MD. Cartilage regeneration and repair, where are we? A review of the proceedings of the international cartilage repair society's second symposium. http://www.orthojournalhms.org/volume1/html/cartilage_repair.html / 19.11.2004

5. Turhan AU, Aynacı O, Turgutalp H, Aydın H. Treatment of osteochondral defects with tendon autografts in a dog knee model. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosco 1999; 7: 64-68.

6. Van Dyk GE, Dejardin LM, Flo G, Johonson LL. Cancellous bone grafting of large osteochondral defects: an experimental study in dogs. Arthroscopy 1998; 14: 311-320.

7. Takahashi S, Masanori O, Kotoura Y, Yamamuro T. Autogeneous call-osseous for The repair of osteochondral defects. J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 194-204

8. Howard A, Breinan MS, Minas T et al. Effect of cultured autologous condrocytes on repair of chondral defects in a canine model. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 1439-1451

9. Rubak JM. Reconstruction of articular defects with free periosteal grafts. Acta Orthop Scand 1982; 53: 175-180.

10. Saredge H, Kutz JA, Kleinert HE, et al. Perichondrial resurfacing arthropalsty in the hand. Hand Surg 1984; 9: 880-886.

11. Tsai C, Lui SF, Perng J, Lin A. Preliminary study of cartilage repair with autologous periosteum and fibrin adhesive system. J Formos Med Assoc 1992; 91: 239-245.

12. Farnsworth KD. Evaluation of Two Tecniques of Cannellous Bone Grafting of Experimental Subchondral Bone Cysts in the Medial Femoral Condyles of Horses. Master of Science, Blacksburg: Thesis Submitted to the Faculty of the Virginia Poltechnic ınstitute and State University, 1998

13. Taşer Ö, Travmatik kondral ve osteokondral lezyonların tedavisi. In Tandoğan NR(eds). Diz cerrahisi. Ankara: Haberal eğitim vakfı; 1999 p.273-283

14. Taşkıran E. Kıkırdak fizyolojisi ve gonartrozun etyopatogenezi. 3. Ege Diz Cerrahisi ve Artroskopi Günleri, Şubat 2004 Kuşadası, Aydın, Türkiye.

15. Köstekci M: Diz Osteoartritin tedavisinde Viskosuplementasyon Rolü uzmanlık tezi Ankara 2002.

16. Soames RW: Skeletal system. In Williams PL (ed): Gray's Anatomy. Thirty Eight edition. Churchill Livingstone, New York:425, 1995.

17. Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO: Basic Histology. Seventh edition. Appleton & Lange, Connecticut: 158, 1992.

18. Buckwalter J, Mankin H: Articular cartilage. In Cannon WD (ed). Instructional course lectures, Vol 47, AAOS, Rosemont: 461,1998.

19. Goldberg VM, Caplan AI: Cartilage and Bone. In Zuckerman JD (ed). Instructional course lectures, Vol 48, AAOS, Rosemont: 623, 1999.

20. Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of car- tilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an exper- imental model of joint degeneration. Osteoarthritis Cartilage 1999;7 2-14.

21. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the

musculoskeletal system. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000. p. 443-70.

22. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. J Am Acad Orthop Surg 2003;11:421-30.

23. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instr Course Lect 2005;54:465-80.

24. Mansour JM. Biomechanics of cartilage. In: Oatis CA, edi- tor. Kinesiology: the mechanics and pathomechanics of human movement. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 66-79.

25. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treat- ment options. Am J Sports Med 2005;33:295-306.

26. Tatari H The structure, physiology, and biomechanics of articular cartilage: injury and repair Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:1-5

27. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. J Bone Joint Surg [Am] 1982;64:460-6.

28. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. Am J Sports Med 2004;32:2115.

29. Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, Micheli L, Mosely JB Jr, Erggelet C, et al. Articular cartilage lesions of the knee. Am J Sports Med 1998;26:853-61.

30. Arkun R, Imaging of articular cartilage Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:32-42

31. Lotke PA, Abend JA, Ecker ML. The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle. Clin Orthop Relat Res 1982;(171):109-16.

32. Marmor L. Osteonecrosis of the knee. Medial and lateral involvement. Clin Orthop Relat Res 1984;(185):195-6.

33. Motohashi M, Morii T, Koshino T. Clinical course and roentgenographic changes of osteonecrosis in the femoral condyle under conservative treatment. Clin Orthop Relat Res 1991;(266):156-61.

34. McCauley TR, Recht MP, Disler DG. Clinical imaging of articular cartilage in the knee. Semin Musculoskelet Radiol 2001;5:293-304

35. Jaberi FM. Osteochondritis dissecans of the weight-bearing surface of the medial femoral condyle in adults. Knee 2002; 9:201-7.

36. Bohndorf K. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. Eur Radiol 1998;8:103-12.

37. Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. Orthopedics 1997;20:525-38.

38. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: sur- gical technique and rehabilitation to treat chondral defects. Clin Orthop Relat Res 2001;(391 Suppl):S362-9

39. Gillogly SD, Myers TH. Treatment of full-thickness chondral defects with autologous chondrocyte implantation. Orthop Clin North Am 2005;36:433-46.

40. Rose T, Craatz S, Hepp P, Raczynski C, Weiss J, Josten C, et al. The autologous osteochondral transplantation of the knee: clinical results, radiographic findings and histological aspects. Arch Orthop Trauma Surg 2005;125:628-37.

41. Chow JC, Hantes ME, Houle JB, Zalavras CG. Arthroscopic autogenous osteochondral transplantation for treating knee cartilage defects: a 2- to 5-year follow-up study. Arthroscopy 2004;20:681-90.

42. Tandoğan N R, Özgür F,Akkaya T Osteochondritis dissecans Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:113-122

43. Ahlback S, Bauer GC, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. Arthritis Rheum 1968;11:705-33.

44. Kelman GJ, Williams GW, Colwell CW Jr, Walker RH. Steroid-related osteonecrosis of the knee. Two case reports and a literature review. Clin Orthop Relat Res 1990;(257):171-6.

45. Rozing PM, Insall J, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. J Bone Joint Surg [Am] 1980;62:2-7.

46. Akgün I, Ünlü M C, Osteonecrosis of the knee Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:123-137

47. Mont MA, Tomek IM, Hungerford DS. Core decompression for avascular necrosis of the distal femur: long term followup. Clin Orthop Relat Res 1997;(334):124-30.

48. Jacobs MA, Loeb PE, Hungerford DS. Core decompression of the distal femur for avascular necrosis of the knee. J Bone Joint Surg [Br] 1989;71:583-7.

49. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. Op Tech Orthop 1997;7:300-4.

50. Yamashita F, Sakakida K, Suzu F, Takai S. The transplantation of an autogeneic osteochondral fragment for osteochondritis dissecans of the knee. Clin Orthop Relat Res 1985; (201):43-50.

51. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb I, Udvarhelyi I. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1997;5:262-7.

52. Williams RJ 3rd, Dreese JC, Chen CT. Chondrocyte survival and material properties of hypothermically stored cartilage: an evaluation of tissue used for osteochondral allograft transplantation. Am J Sports Med 2004;32:132-9.

53. Pearsall AW 4th, Tucker JA, Hester RB, Heitman RJ. Chondrocyte viability in refrigerated osteochondral allografts used for transplantation within the knee. Am J Sports Med 2004;32:125-31.

54. Czitrom AA, Keating S, Gross AE. The viability of articular cartilage in fresh osteochondral allografts after clinical transplantation. J Bone Joint Surg [Am] 1990;72:574-81.

55. Kwan MK, Wayne JS, Woo SL, Field FP, Hoover J, Meyers M. Histological and biomechanical assessment of articular cartilage from stored osteochondral shell allografts. J Orthop Res 1989;7:637-44.

56. Lexer E. Joint transplantations and arthroplasty. Surg Gynecol Obstet 1925;40:782-809.

57. Langer F, Gross AE. Immunogenicity of allograft articular cartilage. J Bone Joint Surg [Am] 1974;56:297-304.

58. Strong DM, Friedlaender GE, Tomford WW, Springfield DS, Shives TC, Burchardt H, et al. Immunologic responses in human recipients of osseous and osteochondral allografts. Clin Orthop Relat Res 1996;(326):107-14.

59. Caldwell PE 3rd, Shelton WR. Indications for allografts. Orthop Clin North Am 2005;36:459-67.

60. Hangody L, Karpati Z. New possibilities in the management of severe circumscribed cartilage damage in the knee. [Article in Hungarian] Traumatol Ortop Kezseb Plasztikai Seb 1994;37:237-43.

61. Nehrer S, Breinan HA, Ramappa A, Shortkroff S, Young G, Minas T, et al. Canine chondrocytes seeded in type I and type II collagen implants investigated in vitro. J Biomed Mater Res 1997;38:95-104.

62. Chu CR, Coutts RD, Yoshioka M, Harwood FL, Monosov AZ, Amiel D. Articular cartilage repair using allogeneic perichondrocyte-seeded biodegradable porous polylactic acid (PLA): a tissue-engineering study. J Biomed Mater Res 1995;29:1147-54

63. Basad E, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Treatment of isolated knee cartilage lesions with MACI versus microfracture. In: American Academy Of Orthopaedic Surgeons 2004 Annual Meeting; March 10-14, 2004; San Francisco, USA.

64. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. Am J Sports Med. 2009 Jan;37(1):33-41. Epub 2008 Dec 4.

65. Basad E, Stürz H, Steinmeyer J Treatment of osteochondral defects of the knee with autologous bone graft and chondrocyte transplantation: an overview together with our results Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:79-86

66. Tegner Y, Lysholm J (1985) Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Clin Orthop Relat Res 198:43–49

67. Lysholm J, Gillquist J (1982) Evaluation of the knee ligament results with special emphasis on the use of a scoring scale. J Am Sports Med 3:150–153

68. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package (2000) The International Cartilage Repair Society web site: http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf. Accessed 28th September 2009

69. Jackson DW, Whelan J, Simon TM. Cell survival after transplantation of fresh meniscal allografts: DNA probe analysis in goat model. Am J Sports Med 1993; 21; 540-550

70. Pehlivan M, Bartha L, Duska Z, Hangody L. Autologous osteochondral mosaicplasty rationale and clinical practice arthroplasty. Arthroplasty Arthroscopic Surgery 2003; 14: 59-66

71. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med. 1994;331:889-895.

72. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation: biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med. 2002;30:2-12.

73. Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. Clin Orthop Relat Res. 2001;391:S349-S361.

74. Sgaglione NA, Miniaci A, Gillogly SD, Carter TR. Update on advanced surgical techniques in the treatment of traumatic focal articular cartilage lesions in the knee. Arthroscopy. 2002;18:9-32.a

75. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg [Am] 2004;86-A:455-64.

76. Basad E, Stürz H, Steinmeyer J: Die Behandlung chondraler Defekte mit MACI oder Microfracture - Erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. Orthopädische Praxis 2004;40:6-10.

77. Miniaci A, Tytherleigh-Strong G. Fixation of unstable osteochondritis dissecans lesions of the knee using arthroscopic autogenous osteochondral grafting (mosaicplasty). Arthroscopy. 2007;23: 845–851.

78. Hangody L, Füles P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. J Bone Joint Surg Am. 2003;85:25–32.

79. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg [Br] 2003;85:223-30.

80. Homminga GN, Buma P, Koot HW, van der Kraan PM, van den Berg WB. Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. Acta Orthop Scand 1993;64:441-5.

81. Basad E, Kuhn D, Hempelmann G, Stürz H. Treatment of osteochondral defects of the knee with autologous bone graft and chondrocyte transplantation: an overview together with our results Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:79-86

82. Gelse K, von der Mark K, Schneider H. Cartilage regeneration by gene therapy. Curr Gene Ther 2003;3:305-17.

83. Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J,Russlies M, Plotz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. [Article in German] MMW Fortschr Med 1999;141:49-51.

84. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up. Knee 2006;13:194-202.

85. Emest W. A: Thung and Knee Joint. Anatomy. NMS. Wiley Medical: 369384,1984.

86. Tew M, Forster I.W: Effect of knee replacement on flexion deformity. J.Bone Joint Surg. 67-B: 14,1985

87. Akseki D, Pınar H, Öziç H. Cartilage defects of the knee joint: evaluation, classification, and natural course Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:25-31

88. Karahan M, Akgün U, Nuran R. Approach to cartilage lesions and algorithm for treatment Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 2:43-47

89. Soucacos PN, Johnson EO, Soultanis K, Vekris MD, Theodorou SJ, Beris AE. Diagnosis and management of the osteonecrotic triad of the knee. Orthop Clin North Am 2004; 35:371-81

90. Genzyme: 15 years of cell and gene therapy research, COMPANY PROFILE future science group