



## Dizde osteokondral lezyonların otolog kemik grefti ve kondrosit implantasyonu ile tedavisi: Genel bakış ve sonuçlarımız

### *Treatment of osteochondral defects of the knee with autologous bone graft and chondrocyte transplantation: an overview together with our results*

Erhan BASAD, Henning STÜRZ, Jürgen STEINMEYER

Ortopedi ve Ortopedik Cerrahi Kliniği ve Polikliniği, Giessen-Marburg Üniversite Hastanesi

**Amaç:** Dizde büyük osteokondral defektlerin cerrahi tedavisinde otolog kemik greftiyle matris-destekli otolog kondrosit implantasyonu (MOKİ) kombine edilebilir. Bu ileriye dönük çalışmada, bu tedavinin iki yıllık klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya 24 ay takip süresini dolduran 12 hasta alındı. Artroskopik ile MRG değerlendirmelerinde defektlerin hepsinde etyolojinin 3-4. derece osteokondritis dissekans olduğu saptandı. Sklerotik subkondral kemiğe birinci ameliyatta derin bir debridman uygulandıktan sonra defekt pres-fit otolog kemik greftiyle dolduruldu. İkinci ameliyatta iki kat MOKİ fibrin yapıştırıcısıyla defektin içinde tespit edildi. Klinik takipler klinik skorlarla gerçekleştirildi.

**Sonuçlar:** Klinik bulgular ameliyattan önce ve 24 ay sonra şu şekildeydi: Meyers skoru 10.2'den 18'e, Lysholm-Gillquist skoru 56.6'dan 100'e, Tegner-Lysholm skoru 1.8'den 4'e artış gösterdi. On ikinci aydan sonra bu skorlarda önemli bir değişiklik görülmedi. Manyetik rezonans görüntüleme subkondral ödemin ilk altı aya kadar kaybolduğu izlendi. Bir yıl içinde MRG'de tamir dokusunun sinyal yoğunluğu gittikçe çevre sağlıklı dokuya uyum sağladı. Altı ile 12 ayda kırıldak tamir dokusunun kalınlığı 1 mm'den 1.8 mm'ye kadar artış gösterdi.

**Çıkarımlar:** Kemik greftiyle kombine edilen MOKİ dizdeki verici bölgeye zarar vermeyerek eklem yüzeyini yeniden şekillendirmede başarılı bir yöntemdir. Aynı zamanda subkondral patolojik değişimler de etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme tamir sürecini güvenilir bir şekilde görüntüleyebilen bir tanı aracıdır.

**Objectives:** Iliac bone grafting and matrix-guided autologous chondrocyte implantation (MACI) can be combined to treat large osteochondral defects of the knee. In this prospective study, we evaluated clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings after one and two years of this treatment method.

**Methods:** The study included 12 patients who completed a follow-up period of two years. Preoperative arthroscopic and MRI studies revealed grade 3 or 4 osteochondritis dissecans in all the cases. In the first operation, a deep debridement of the sclerotic subchondral bone was performed, followed by press-fit filling of the defect with cancellous bone. In the second operation, a double-layer MACI was fixed within the defect with fibrin glue. The clinical outcomes were evaluated using clinical scores.

**Results:** The clinical outcomes before and 24 months after surgery were as follows: the mean Meyers score increased from 10.2 to 18, Lysholm-Gillquist score increased from 56.6 to 100, and Tegner-Lysholm score increased from 1.8 to 4. These scores did not show notable changes after 12 months. On MRI images, subchondral edema within the bone graft disappeared until the sixth month. Within a year, MRI signal intensity of the cartilage repair tissue well approximated to that of the healthy surrounding cartilage. The thickness of the cartilage repair tissue increased from 1 mm to 1.8 mm within 6 to 12 months.

**Conclusion:** Matrix-guided autologous chondrocyte implantation combined with bone grafting may be successfully used in remodeling the joint surface, without causing donor site morbidity within the knee joint. In addition, subchondral pathologic alterations may be effectively treated. Magnetic resonance imaging is a reliable technique to evaluate the repair process.

Osteokondral lezyonlardaki cerrahi tedavi kıkırdak dokusuyla birlikte subkondral kemik dokusunun da rekonstrüksiyonunu gerektirir. İzole kıkırdak defektlerinin tamirinde stimülasyon amaçlı Pridie drillemesi, abraziyon, ve mikrokırık<sup>[1]</sup> gibi yöntemlerde tamir dokusu olarak ancak fibrokartilaj elde edilebilir. Subkondral kemiği içeren defektlerde stimülasyon ile elde edilebilen osteogenez yetersiz kalmaktadır. Osteokondral otogreft transferi<sup>[2]</sup> bu olgularda ekonomik, uygulaması kolay ve aynı zamanda emniyetli bir tedavi yöntemidir. Ancak 3 cm<sup>2</sup>'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.<sup>[3]</sup> Bu yöntemde önce artroskopik ameliyatla 2 mm<sup>3</sup>'lük bir biyopsiyle alınan kıkırdak dokusu, bunun için uzmanlaşmış şirketlere (Örn: Genzyme, Verigen, Tetec, Codon vs.) kargoyla gönderilir. Bu özel laboratuvarlarda 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. Artrotomi gerektiren ikinci ameliyatta defekti kapatmak için tibiadan bir periost grefti çıkarılır. Bu greft ince sütürlerle (Vikril 6-0) defektin üstüne sabitleştirilir, ayrıca kondrositleri geçirmeyecek şekilde fibrin yapıştırıcısıyla sıvı geçirmez duruma getirilir. Süspansiyon içinde olan kondrositler periost ile defektten oluşturulan biyoaktif bölmeje enjekte edildikten sonra bu özel ortamda matriks proteinlerini sentez ederek yeniden ekstraselüler bir matriks üretebilir. Tamir dokusunun oluşması zaman aldığı için sekiz ila 12 haftalık bir rehabilitasyon programında hasta ameliyatlı bacağına ancak %10 ağırlık vererek ayağına kaldırılabılır. Otolog kondrosit implantasyonu tamiri sonucunda mikroskopik yapısında hiyalin kıkırdak oluşturmaya 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 kondrogenез açısından çok önemlidir.

Ameliyat tekniğini kolaylaştırmak amacıyla kondrositler için son yıllarda çeşitli taşıyıcı maddeler, bir başka deyişle polimer ağları veya matriksler geliştirildi. Doku mühendisliği için geliştirilmiş bu ağlar kolajen (tip I, III), hiyaluronik asit ya da glikoz polimerlerden<sup>[4,5]</sup> oluşabilir.

Bu polimer ağlarında olması gereken özellikler<sup>[6]</sup> şu biçimde sayılabilir:

- Polimer ağın hücrelerin yapışması ve çoğalması için uygun olması.

- Polimerlerin kendisi ve metabolitlerinin toksik olmaması.

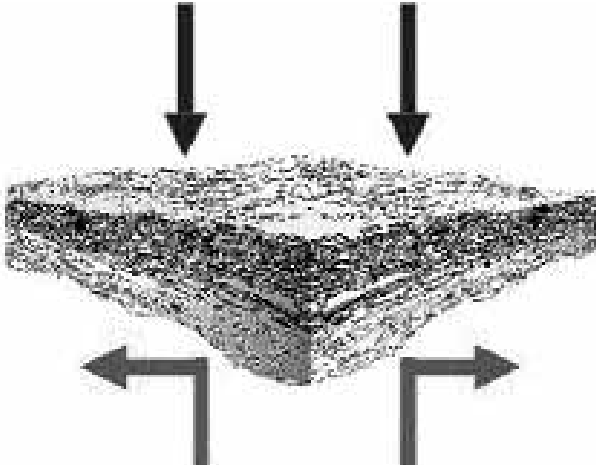
- Hücreler ve hücreler arasındaki iletişim için en az %90'lık geçirgenlik.

- Ağın kondrogenез ve difüzyon için yeterli derecede oylum sağlaması.

- Polimerin yabancı cisim reaksiyonu ya da toksik reaksiyon yapmadan tamamen çözülmesi.

- Polimerin kontrol edilebilir çözülme hızında olması.

Şu anda en yaygın olan yöntemlerden biri matriks destekli otolog kondrosit implantasyonudur (MOKİ). Behrens ve ark. tarafından 1999'da klinik uygulama haline sokulan bu yöntem daha sonra geliştirilen çeşitli matriks destekli uygulamalar için örnek oluşturmuştur.<sup>[7,8]</sup> 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 (Şekil 1). *İn-vitro* deneylerde<sup>[9]</sup> hücreler çoğaltılırken dediferansiyasyondan geçen kondrositlerin üç-boyutlu ağ ortamında kondrositlerin fenotipik özelliklerine yeniden sahip olduğu gösterilmiştir. Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonda hücre taşıyıcısı olarak iş gören matriks, kondrosit implantasyonunu oldukça kolaylaştırır. Matriks sütürle değil, sadece



**Şekil 1.** Üçboyutlu kolajen ağı (matriks). Bir tarafı sıkı örülmüş ve hücre geçiriyor, diğer tarafı hücreleri geçirecek hacimli boşluklardan oluşuyor.

fibrin yapıştırıcısı ile defektin içine tespit edilir. Kondrositler matriks içinde sabit olduklarından dışarı sızma tehlikesiyle karşı karşıya gelmez. Rehabilitasyon programı OKİ'den farklıdır.

Otolog kondrosit implantasyonu ve MOKİ'yi 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 MOKİ'de giriş küçük, ameliyat da daha kolay ve süresi daha kısadır.
- Matriks destekli yöntemlerde OKİ'de olduğu gibi periost hipertrojisinden kaynaklanan diz içi sorunları görülmez. Periost flebi subkondral dokuda kemiksel zeminin sertleşmesini teşvik edebilir.<sup>[10]</sup>

Osteokondral defektlerde kondrosit implantasyonunun kemik greftiyle kombine olması gerekir. Peterson, OKİ uygulamasını derin osteokondral defektlerde 'Sandwich-Technique' olarak adlandırmıştır.<sup>[11,12]</sup> Subkondral kemiğe derin bir debridman yaptıktan sonra leğen kemiğinden kemik grefti alınarak *pres-fit* şekilde defektin içine sıkıştırılır. Kondrosit süspansiyonunun kan ile karışmasını önlemek için iki tabaka periost grefti yerleştirilir. Birinci periost tabakası kemik greftinin üzerine örtüldükten sonra ikinci periost grefti defekti kapatmak üzere kondral defektin üzerine uygulanır.

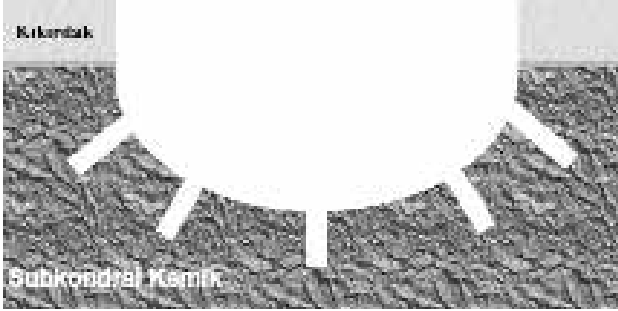
### Hastalar ve yöntem

Araştırmamız etik kurulumuzun izniyle, ileriye dönük olarak iki yıllık klinik ve MR bulguları toplamak amacıyla yapıldı. Araştırmaya katılan hastalara uygulanacak işlem ve takiplerin özellikleri anlatıldıktan sonra kendileri ayrıca ayrıntılı bir metinle bilgilendirilip imzalı onayları alındı. 1999 yılından beri gerçekleştirilen 90'ın üzerinde MOKİ olgusu arasında osteokondral defektler bu çalışma için ayrı bir grup olarak değerlendirildi (Tablo 1). Yirmi dört ay takip süresini dolduran hasta sayısı 12'dir. Defektlerin artroskopi ile MR'daki görüntüleri değerlendirildiğinde etyolojilerin tümü 3. ya da 4. derece osteokondritis dissekans olarak tanımlanabildi. Bu osteokondral defektler kendilerini çoğunlukla kronik belirtilerle gösterse dahi aralarında üç olguda spor sırasında akut beliren defektler de vardı. Defektlerin tümü femoral kondilde olmakla birlikte medial femur kondilindeki lokasyonlar (n=9) laterale göre (n=3) çoğunlukta idi. Yüzeyi en az 4 cm<sup>2</sup> (aritmetik ortalama 6.5 cm<sup>2</sup>) olan olgular araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan hastaların yaş (32), ağırlık (78 kg) ve boy (175 cm) ortalamaları standartların içinde yer aldı.

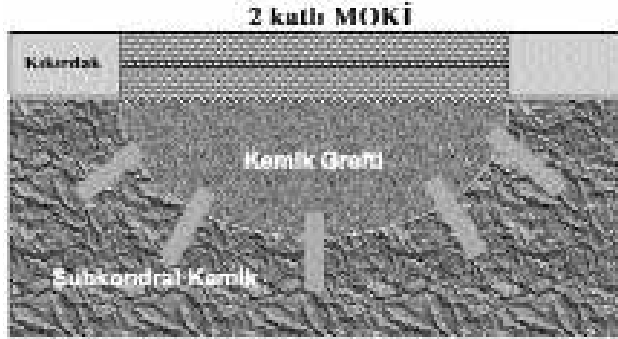
**Tablo 1.** Klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile 3, 6, 12 ve 24. aylardaki hasta takipleri

	Viziteler						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Uygulamalar	Hastanın araştırmaya katılması	Artroskopi Biyopsi Mini-artrotomi Debridman Kemik grefti (1. ameliyat)	MOKİ (2. ameliyat)  MRG	Takip 3. ay  MRG	Takip 6. ay  MRG	Takip 12. ay  MRG	Takip 24. ay  MRG

MOKİ: Matriks-destekli otolog kondrosit implantasyonu.



**Şekil 2.** Osteokondral defekte sklerozlu tabakayı aşan derin bir debridman uygulandıktan sonra, sağlıklı subkondral kemiğe kanlı bölgelerle temas kurmak amacıyla çeşitli kanallar açılır.



**Şekil 3.** Sabitleşmiş kemik greftinin üstü ikinci ameliyatta iki kat kolajen ağı ile örtülüyor. Ağların kondrosit kaplı yüzün subkondral kemiğe doğru bakması zorunludur.

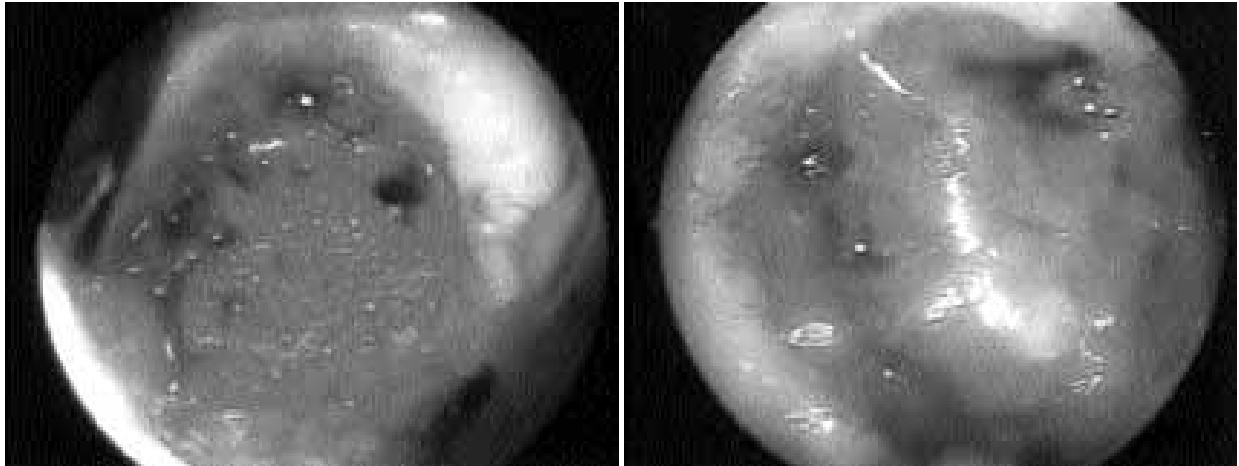
Klinik bulgular ile süreç 3, 6, 12, 24 aylık devrelerle Meyers, Tegner-Lysholm ve Lysholm-Gillquist skorlarıyla belirlendi. Meyers skoruyla diz ekleminin ağrısı, işlevi ile hareket açıklığı (range of motion) kaydedilmektedir. Tegner-Lysholm bir aktivite skoru olarak hastanın günlük hayatta ve spordaki et-

kinliklere göre bir puanlama sistemidir. Lysholm-Gillquist skoru ise daha çok yönlü olan ve ağrı, işlev, stabilite, ödem, kas atrofisi gibi bulguları betimleyen bir skordur.

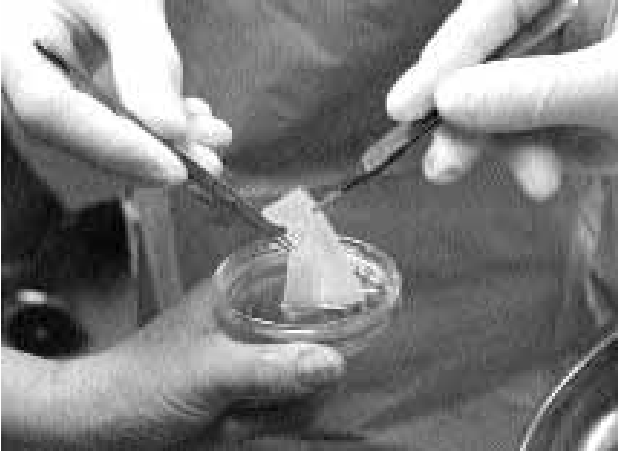
Ameliyat sonrası MR kontrolleri bir hafta, 3, 6, 12 ve 24 ay sonra yapıldı. Manyetik rezonansla, greftin olası kalkması, greftle tamir dokusunun kalınlığı, ayrıca greft sinyalinin çevresine göre olan değişimleri görüntülenebildi. Bütün MR'lar 1.5 Tesla'lık (Gyrosan Intera, Phillips, Eindhoven) cihazda diz makarasında (coil), T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> ağırlıklı TSE sekans 512'lik matrikste ve yağ supresyonlu (baskılama) 3D flash sekansa, koroner ile sagittal (planda) eksende uygulandı.

### Birinci ameliyat

Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonu olan deneyimlerimize göre bu ağı yöntemi osteokondral defektler için modifiye etmememiz gerektiği (Şekil 2, 3). Sağlam kemiksel bir zemin sağlamak ve kanamayı asgariye indirmek amacıyla kemik greftiyle MOKİ ayrı zaman noktalarında gerçekleştirilmelidir. Bunun için iki ayrı ameliyatla mini artrotomi uygulanması gerekir. Bu nedenle iki zamanlı ve iki fazlı otolog kemik ve kondrosit grefti uygulamaya başlandı. Kondrosit çoğaltılması için gereken artroskopik biyopsi sırasında mini artrotomi yapıp önce kemik grefti gerçekleştirilir. Osteokondral defektin olduğu bölgede ameliyat öncesi MR görüntülerinden de yararlanılarak patolojik subkondral dokuda derin bir debridman uygulandıktan sonra stimülasyon amacıyla mikrokirik keskiyle subkondral kemiğin içine çeşitli yönlerde kanallar açılır. Kemik grefti aynı taraftaki krista iliyakadan 2-3 cm'lik ensizyon hattı açılarak çıkartılır ve küçük parçalar halinde kemik



**Şekil 4.** Birinci ameliyatta pres-fit kemik greftiyle doldurulduktan sonra defekt fibrin yapıştırıcıyla örtülüyor.



**Şekil 5.** Matriksin uygulama için hücrelerle donatılmış olarak steril ambalajdan çıkarılması.

defektine kat kat havan ve çekiç ile hafif vuruşlarla sıkıştırılır. *Pres-fit* kemik grefti uygulandıktan sonra sinovyal sıvıyla teması ve greft parçalarının dışarıya dökülmesini önlemek için defektin üzeri sanayi fibrin yapıştırıcısıyla (*Tissucol® Baxter*) kapatılır (Şekil 4). Biyopsiyle sağlıklı bir bölgeden kırık dokusu alındıktan sonra, ayrıca laboratuvardaki hücre kültürü için hastadan 100 ml kan alınır. Kemik greftin sabitleşip subkondral kemikle bütünleşmesi için ayağa ikinci ameliyata kadar (3 ila 4 hafta) %10 kısmi ağırlık ile kas çalıştırıcı fizik tedavi uygulanır.

### ***In-vitro* süreci**

Kırık dokusu ve hastanın kanı Verigen AG'nin (Leverkusen, Almanya) laboratuvarlarına yollanır. Kırık mekanik yöntemlerle PBS (Phosphat Buffered Saline) solüsyonunda parçalandıktan sonra ekstraselüler kırık matriksini çözüp kondrositleri izole etmek amacıyla enzimli ortamda (*Kollagenase, Dispase*) bekletilir. Hücre kültürü hastanın otolog serumu ve büyüme faktörlerinin desteği ile, sayıları en az 10 milyon oluncaya kadar, 3 ile 4 hafta arasında gerçekleştirilir. İkinci ameliyatta 3-4 gün kala kondrositler kolajen ağının geçirgen yüzüne özel yöntemle simetrik olarak ekilir. Hedef, dağılımın 1 cm<sup>2</sup>'lik ağ alanında bir milyon kondrositin olmasıdır. Matriks destekli otolog kondrosit implantasyonunun kullanıma serbest bırakılması süreci,

**Tablo 2.** Klinik skorlarda 12. aydan sonra değişimler

Skorlama sistemleri	-1 ay	12 ay	24 ay
Lysholm-Gillquist (p=0.049)	56.6	95.2	100
Meyers (p=0.024)	10.2	17.0	18.0
Tegner-Lysholm (p=0.064)	1.8	3.9	4.0

canlılık testi (en az %85) ve mikrobiyolojik kontrollerle sona erer.

### **İkinci ameliyat**

İkinci ameliyatta artrotomi tekrarlanıp hücreli matriks (Şekil 5) yüzeysel bir yumuşak doku debridmanından sonra en az iki kat olarak sabitleşmiş kemik greftin üzerine fibrin yapıştırıcısı ile tespit edilir. Gerekirse büyük yüzeysel defektlerde köşelerden birer sütür ile sabitleştirilebilir.

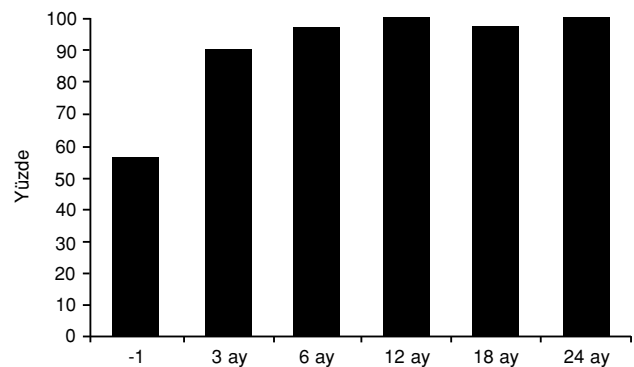
### **Ameliyat sonrası uygulamalar**

Ameliyat sonrası protokolümüzde diz eklemi 48 saatlik bir süre için alçı ile sabitleştirilir. Daha sonra hasta, hareketi 60 dereceye sınırlayan bir atel ile hareket ettirilir. İzometrik uygulamalar ve CPM (continuous passive motion) yanında elektronik kas stimülasyonu sekiz hafta devam eder. Fleksiyon, üçüncü haftadan sonra 90 dereceye çıkartılıp altıncı haftadan sonra serbest bırakılır. Sekizinci haftadan sonra %50 ağırlığa çıkarılıp bir ya da iki hafta içerisinde bacağın tam ağırlıkla basmasına izin verilir. Bacağına tam ağırlık vermediği bu 8-9 hafta boyunca, derin ven trombozundan korunma amacıyla, hastaya subkutan düşük moleküler heparin enjeksiyonları (*Mono-Embolex 1/d*) uygulanır.

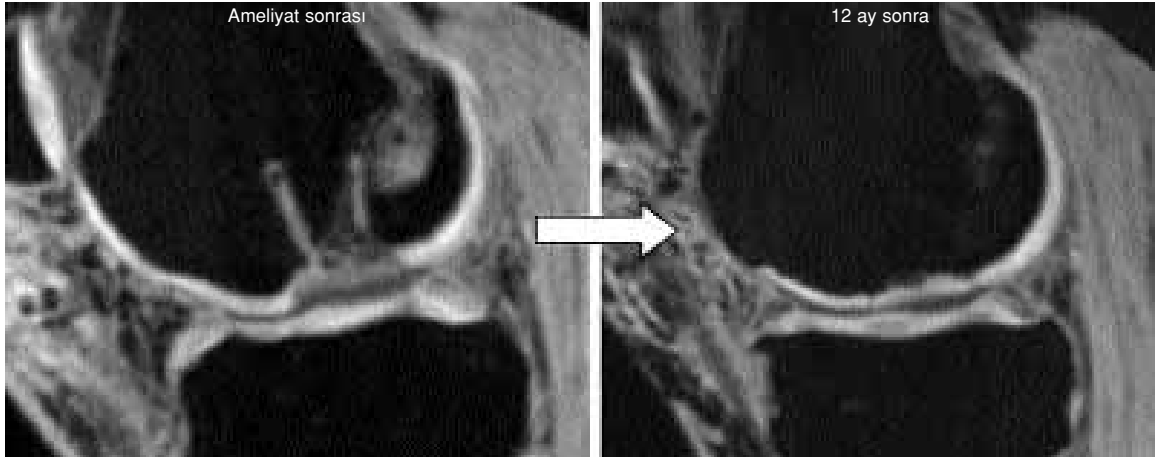
### **Sonuçlar**

#### **Klinik bulgular**

Tedaviden önce ve iki yıl sonra görülen puanlarda; Meyers skorunda 10.2'den 18'e yükseliş, Lysholm-Gillquist skorunda 56.6'dan 100'e ve Tegner-Lysholm skorunda 1.8'den 4'e kadar artış görüldü (Tablo 2). Bütün skorlarda zenit 12. ayda görüldü. 12. aydan sonra az da olsa esas olan bir artış veya iniş görülmedi (Şekil 6).



**Şekil 6.** Lysholm-Gillquist skorunun zirve noktasına 12 ayda ulaşip bu durumun daha sonra değişmediği görülüyor.



**Şekil 7.** Kanallar, kemik grefti ve matriks-destekli otolog kondrosit implantasyonu uygulandıktan, 6 ve 12 ay sonra subkondral tamir dokusu çevreyle uyumlu bir görüntü veriyor. Matriks-destekli otolog kondrosit implantasyonundaki tamir dokusu etrafındaki kıkırdağa benzeyen sinyal özellikleri gösteriyor.

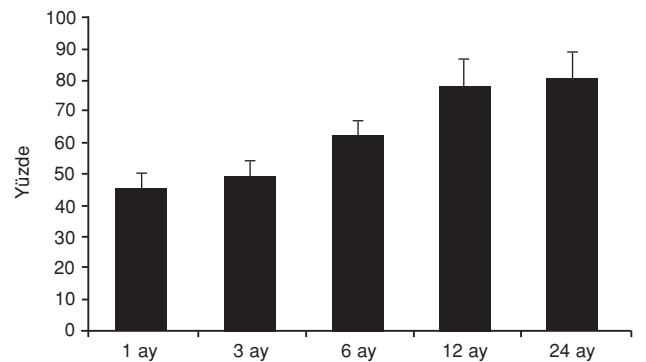
### Manyetik rezonans bulguları

Subkondral kemik greftlerin hiçbir olguda parçalanıp defektten dışarı düşmesi görülmedi. Altı ay içinde subkondral greftteki ödem kayboldu. Ancak bazı olgularda ilk altı ay içinde kemik greftin yüzünün hafif bir seviye kaybına uğradığı görüldü. On iki ay sonra MR'daki sinyal yoğunluğu, kemikte ve kırıkta periferik uyum sağlandığını gösterdi. En fazla 12 ay sonra MOKİ'den gelişen kondral tamir dokusunun 1-1.8 milimetrelilik maksimum kalınlığına vardığı görüntüledi. Defekti doldurma oranı (Defect Filling Rate) ortalama maksimum %85'e varabildi. Defektin onarım dokusuyla maksimum dolma oranı en fazla 12 ay sürdü (Şekil 7, 8).

### Tartışma

Kıkırdak lezyonlarında yüksek giderli ve invaziv OKİ'nin sonuçları artroskopik mikrokırık ile karşılaştırıldığında günümüzdeki literatüre göre tartışmalıdır. Knutsen'in bulgularına göre 4 cm<sup>2</sup> altında olan defektlerde OKİ'nin mikrokırığa göre bir üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir.<sup>[13]</sup> Buna karşın bizim başka bir klinik araştırmamızdaki sonuçlar MOKİ'nin mikrokırıktan bir ila iki yıllık takiplerde daha üstün olduğunu göstermiştir.<sup>[14,15]</sup> Bu iki araştırmanın farklı sonuçlarını yorumlayabilmek için MOKİ ile OKİ'nin birbirinden farklı invaziv yöntemler olduklarını belirtmek gerekir. Yine kendi deneyimlerimize göre mikrokırığın 2 ila 3 cm<sup>2</sup>'ye kadar ilk aşama müdahalesi olarak başarılı olabildiğini görebiliyoruz. Ancak, mikrokırıktan sonra nüks eden veya 4 cm<sup>2</sup>'den büyük lezyonlarda MOKİ ilk tercihimizdir.

Lezyonlar subkondral kemiği de içerdiği zaman iki ayrı bölge ve çeşitli dokuların onarımı gerekir. İki cm<sup>2</sup>'ye kadar olan küçük osteokondral defektlerin onarımında osteokondral otogreft transferiyle kolayca iyi sonuçlar almak mümkündür.<sup>[16]</sup> Ancak büyük osteokondral defektlerin tedavisi yüksek hacimli bir subkondral kemik değişimi gerektirir. Graft verici bölgesinde zarardan sakınmak amacıyla otolog kondrosit destekli yöntemler kemik otogreftleri ile birleştirildiğinde iki fazlı ve zamanlı bir otolog greft oluşur. Otolog kondrosit implantasyonunda bu amaca kemik otogrefti ve iki kat periost greft kullanarak ulaşılabilir. Periostlu uygulamada sakıncalar bulunmaktadır. Kondrositlerin sabit olmamaları, ameliyatı zorlaştırıp, uzatan sütürler ve periostun subkondral kemiğe yapabileceği olumsuz etkiler bunlardan birkaçıdır. Periost kullanımının sakıncalarını ortadan kaldırmak, kolajen ağdan üçboyutlu bir hücre taşıyıcısı sayesinde (MOKİ), ol-



**Şekil 8.** Manyetik rezonansta yeni oluşan kıkırdak dokusu hacmindeki değişimler. Defekt en fazla 12 ayda yeni dokuyla maksimum dolma gösterdi.

dukça kolaylaşmıştır. Ancak burada ağın kendisinin otolog olmadığı hatırlatılmalıdır ve bugün uygulamaya giren matrisler arasındaki seçimde biyokompatibilitenin (biyolojik uyumluluğu) önemini vurgulamak gerekir. Doku mühendisliği çerçevesindeki gelişmeler matriste kullanılacak maddeler ve ağ yapısındaki önemli adımlar büyük bir potansiyel oluşturuyor. İki fazlı, biyokompatibilitesi daha yüksek, büyüme faktörleriyle donatılmış matrisler artık klinik uygulamalara girmiştir. Homolog endüstriyel fibrin yapıştırıcısındaki fibronektinlerin kondrositlere olabilecek olumsuz etkisi yakında katkısız otolog fibrin yapıştırıcıları<sup>[17,18]</sup> sayesinde yok olacaktır.

Barlett, MOKİ ve kemik grefti ile sekiz olguda 6-12 ayda başarılı sonuçlar göstermiştir.<sup>[19]</sup> Araştırmamız bu sonuçları 24 aylık süreçte güçlendiriyor. Buna göre otolog kemik greftiyle birleştirilen MOKİ, uygulanması kolay, emniyetli ve 24 aylık bir takip süresince klinik ve MR bulgularında etkin olan bir yöntem olarak tanımlanabilir. Araştırmamızda bütün skorlar klinik takiplerde esas olan düzeltilmeler göstermiştir. Tamir dokusunun morfolojik özelliklerinin takibinde tanısal artroskopi ilk sırada yer alır. Ancak, burada tamir alanının sadece ekleme bakan yüzeyi görüntülenerek bir prob veya indenter ile yumuşaklığı hissedilebilir. Subkondral dokunun durumu hakkında bir bilgi alınamadığı gibi, artroskopi invaziv olduğundan belli aralıklarla takip amacıyla kullanılamaz. Literatürde OKİ'lerden sonra rastgele artroskopilerde yapılan biyopsiler tamir dokusunun histolojik özelliklerini görmeye izin vermektedir, ancak etik nedenlerden, periyodik olarak uygulanacak bir izleme aracı sayılamaz. Buna karşı, araştırmamızda osteokondral tamirden sonra uygulanan MR takipleri invaziv olmayan, morfolojik özellikleri ve gelişimleri tanımlamak için başarılı bir yöntem oluşturmaktadır. Manyetik rezonans cihazlarının gittikçe artan çözünürlüğü ve bazı biyokimyasal metabolik değişimler hakkında da bilgi vermesi, kondral onarım takiplerinde gelecekte bu yöntemin önemini artıracaktır.<sup>[20]</sup> Sonuçta, büyük osteokondral defektlerde otolog kemik grefti ve MOKİ'den oluşan iki zamanlı yöntem, iki yıllık takip süresince MR'da ve klinik skorlarda düzelmeye sağlamıştır.

## Kaynaklar

1. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint. [Article in German] Orthopäde 1999;28:26-32.
2. 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.
3. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994;331:889-95.
4. 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.
5. 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.
6. Hunziker EB. Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements. Clin Orthop Relat Res 1999;(367 Suppl):135-46.
7. 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.
8. 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.
9. Fuss M, Ehlers EM, Russlies M, Rohwedel J, Behrens P. Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded onto a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light, scanning and transmission electron microscopy study. Ann Anat 2000;182:303-10.
10. Russlies M, Behrens P, Ehlers EM, Brohl C, Vindigni C, Spector M, et al. Periosteum stimulates subchondral bone densification in autologous chondrocyte transplantation in a sheep model. Cell Tissue Res 2005;319:133-42.
11. 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.
12. Petersen L, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. Foot Ankle Clin 2003;8:291-303.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Basad E, Kuhn D, Hempelmann G, Stürz H. Die Verwendung von autologem Fibrinkleber bei Knie-

- Endoprothesenoperationen zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes-Ergebnisse einer kontrollierten Studie. Orthopädische Praxis 2004;12:680-2.
19. Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. J Bone Joint Surg Br 2005; 87:330-2.
20. Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J. MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. [Article in German] Radiologe 2004;44:773-82.