

Kıkırdak Defektlerinde Günümüz Tedavi Yaklaşımları

Current Treatment Approaches for Cartilage Defects

Dr. Mehmet S. BİNNET,^a
Dr. Kerem BAŞARIR,^a
Dr. Murat AYDIN^a

^aOrtopedi ve Travmatoloji AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kerem BAŞARIR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE
basarirkerem@yahoo.com

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 debritleme 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 implantasyonu, mozaikplastisi) tedavi seçenekleri de mevcuttur. Kıkırdak defektlerinde başarılı klinik sonuç elde etmek ancak her lezyon için uygun tedavinin seçilmesi ile mümkün olabilir. Bu gözden geçirmenin amacı kıkırdak biyolojisini, yaralanma tiplerini, görüntüleme yöntemlerini, tedavi seçeneklerini incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak hastalıkları; artroplasti, subkondral; kondrositler; transplantasyon, otolog

ABSTRACT Treatment of traumatic articular cartilage defects is a problematic issue in orthopaedic 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 by selecting proper modality for each separate patient and lesion. This review aims to discuss cartilage biology, type of injury, imaging modalities and treatment options.

Key Words: Cartilage diseases; arthroplasty, subchondral; chondrocytes; transplantation, autologous

Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics 2011;4(1):11-9

EKLEM KIKIRDAĞININ YAPISI

Sinovyal eklem yüzlerini çevreleyen ve sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin veren hyalin kıkırdak, su dolu makromoleküler ağdan oluşmuş bir ekstraselüler matriks içine yerleşik kondrositlerden oluşur; avasküler, anöral ve hiposelüler bir doku olması nedeniyle, travmaya olan iyileşme yanıtı oldukça kısıt-

lıdır. Kollajen, dokunun gerilme ve makaslama özelliklerini sağlar ve proteoglikanları matriks içinde immobilize eder. Kıkırdağın mekanik davranışı, kollajen, proteoglikan ve interstisyel sıvı komponentlerinin etkileşimine dayanır.¹⁻³

EKLEM KIKIRDAĞI YARALANMA VE İYİLEŞMESİ

Eklem kıkırdağının yapısı ve fonksiyonu, değişik derecelerdeki direkt veya indirekt travmalarla bozulabilir. Bu travmalara iyileşme yanıtı, travmanın şiddeti ve derinliğine göre değişir.⁴ Travma dışında, eklem kıkırdağında yıkıma yol açan diğer nedenler arasında ise metabolik, genetik, vasküler ve mekanik nedenler sayılabilir.³ Kıkırdağın tüm katlarını içeren yaralanmalarda, kemiğin de etkilenmesi sonucu osteokondral kırık oluşabilir.⁴ İyileşmenin sonucunu etkileyen faktörler, yaş, meslek, aktivite düzeyi, obezite, lezyonun boyutu ve yerleşimi sayılabilir.^{1,5}

Kıkırdağın avasküler yapısı ve farklılaşmamış hücre yetersizliği nedeniyle, sadece kıkırdağı ilgilendiren yaralanmalar, kanama ve fibrin pıhtısı oluşumunu sağlayamadığından etkili bir iyileşme potansiyeline sahip değildir. Bu durumda sadece kondrositler, sınırlı oranda çoğalarak yaralanma bölgesinde matriks makromoleküllerinin sentezini artırır, fakat yeni matriks ve hücreler, yüzeyi hyalin kıkırdağ ile yapılandırılmazlar.^{5,6} Kısmi kalınlıktaki kıkırdağ yaralanmalarında oluşan onarım dokusu, hyalin benzeri bir yapı da içermesine rağmen önemli oranda fibröz doku da içerir. Fibrokıkırdaktan oluşan onarım dokusu, çevre sağlam kıkırdağ dokuya benzer mekanik özellikleri sağlayamaz. Başlangıçta oluşan yaralanma ilerleyip eklem yüzeyinde kayıplara yol açarak ağrı, efüzyon, kilitlenme gibi mekanik belirtilere neden olmaktadır.¹

Subkondral kemiğe uzanan tam kat kıkırdağ yaralanmaları, teorik olarak daha yüksek iyileşme potansiyeline sahiptir. Travma alanındaki lokal kanama, hematoma gelişimi ve kök hücre göçü ile hyalin kıkırdaktan çok fibröz kıkırdağ oluşumuna neden olur. Subkondral kemiğin yaralanması, fibrin pıhtı oluşmasına, büyüme faktörlerinin salınmasına ve böylece migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon gibi hücre aktivitelerinin artmasına ve matriks sentezine yol açar. Oluşan onarım dokusu, normal hyalin kıkırdağa göre daha düşük sertlik ve dayanıklılık gösterir.^{5,6}

KIKIRDAK DEFEKTLERİNDE SINIFLAMA VE DOĞAL SEYİR

Kıkırdağ yaralanmaları yaralanma yüzey miktarı veya derinliğini temel alan farklı şekillerde sınıflandırılmış

tır. Genel olarak kabul gören International Cartilage Repair Society'nin ortaya koyduğu sınıflamada kıkırdağ dokusunda travmanın hangi katmana kadar ulaştığı temel alınmaktadır.⁷ Bu değerlendirme sistemi sadece lezyonu sınıflamakla kalmayıp, etiolojisinden boyutlarına, alt ekstremitte uzanımından bağ ve menisküslerin durumuna kadar, lezyonla ilintili lokal ve genel faktörlerin de kayıtlı edilmesini de içeren bir değerlendirme sistemidir.⁸ Artroskopi ile yapılan görsel sınıflandırma ile yüzey alanı 2 cm²'nin altında olan lezyonları küçük, 2-10 cm² arasındaki lezyonları orta, 10 cm²'nin üzerindeki lezyonlar ise büyük olarak tanımlanabilir.⁸

HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANI

Kıkırdağ lezyonu bulunan olgularda yakınmalar genellikle ağrı, boşalma, kilitlenme ya da takılma şeklindedir. Ağrı, hastalar tarafından genellikle lezyonun bulunduğu bölgeye yakın eklem aralığında lokalize edilebilir. Kıkırdağ lezyonlu olgularda travma öyküsünün sorgulanması önemlidir. Radyolojik değerlendirmede çekilen ön-arka ve tanjansiyel grafilerde sıklıkla spesifik bir bulgu gözlenmez. Yük vererek elde edilen uzunluk grafiğinde ekstremitenin dizlimi değerlendirilmelidir. Manyetik rezonans görüntüleme kıkırdağ lezyonlarının incelenmesinde uzun süredir kullanılan bir tanı yöntemi. Bu yöntem artan sekans ve inceleme teknikleri sonucu artık kıkırdağ lezyonlarının anatomik sınırlarının belirlenmesinden çok biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi vermesi muhtemel biyokimyasal özelliklerini inceleme şansı vermektedir. Artroskopi ise lezyonun direk olarak görsel tespitine imkân verdiği için standart olarak kabul edilmektedir. Artroskopik incelemede, lezyonların, varlığı, sayısı, boyutları, derinliği, içeriği, karşı yüzeyin durumu ve eşlik eden diğer patolojiler dikkatle incelenmelidir. Doğru karar verebilmek için genel ve bütüncül bir bakış açısı içerisinde, sistematik ve detaylı hasta değerlendirmesi yapabilmek gereklidir.

KIKIRDAK LEZYONLARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN OLASI FAKTÖRLER

Defektin içeriği ve kenarlarının durumu değerlendirildiğinde iyi sınırlanmış, keskin kenarlı defektlerin daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir.⁸ Lezyonun büyüklüğü, sayısı, derinliği, derecesi, geometrisi ve yeri de prognozu etkileyen diğer faktörlerdir. Birden fazla sayıda, 2 cm²'den büyük, yüksek derece lezyonların dejenerasyon süreci daha hızlıdır.⁴ Kenarları düzensiz ve keskin olmayan, yani kraterin çevresindeki kıkırdağ bölgesinin incelendiği lezyonların prognozu daha kötü-

dür.⁸ Varus dizilimi gösteren bir dizde medialdeki, valgus dizilimi gösteren bir dizde ise lateraldeki lezyonlar aynı şekilde daha kötü prognoza sahiptirler.⁴ Hastaya ait birçok faktör prognozu etkileri yaşı, kilosu, aktivite düzeyi, ailesel ve genetik özellikleri, alt ekstremitte dizilimi, menisküslerinin ve bağlarının durumu bunların en önemlileridir.⁴ Olgunun romatolojik alt yapısının varlığı, kollajen doku hastalıklarının bulunması ve obezite gibi kişiye özgü faktörler prognozu negatif etkileyecek diğer faktörlerdir.

Kıkırdak lezyonlarında prognostik faktörler aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir.⁹

KIKIRDAK LEZYONLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Kıkırdak yüzeylerin görüntülenmesinin temel hedefleri kıkırdak yüzeyinin bütünlüğünü, kıkırdak matriksinin kalınlığını, hacmini ve subkondral kemikle ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaçla direkt radyografiden en gelişmiş kesitsel tanı yöntemlerine kadar pek çok metot birlikte kullanılmaktadır. Son yıllarda görüntüleme yöntemleri tanısal olduğu kadar tedavi sonucunun takibi için de kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek çözümleme gücü, çoklu planda değerlendirme olanağı sağlaması dolayısıyla özellikle ligamantöz ve meniskal yaralanmalar için günümüz radyolojik yöntemleri içinde en güvenilir bilgileri sağlamaktadır.¹⁰ Kıkırdak tek başına hasar görebileceği gibi beraberinde subkondral kemikle beraber hasarlanmış olabilir. Osteokondritis dissekansta (OKD) fragmanite kıkırdak avasküler subkondral kemikle birlikte sağlam kemikten kısmen veya tamamen ayrılır. Direkt radyogramda OKD daha ileri yaş grubunda daha çok femur medial kondi-

linde görülen spontan osteonekroza benzerlik gösterse de bu iki patolojik süreç klinik olarak birbirinden farklıdır.^{11,12} Avasküler kemiğin sağlam kemikle olan ilişkisi ve bu kemiğin üzerindeki kıkırdağın devamlılığı OKD evrelemede kullanılmaktadır.

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 defektte birlikte avasküler kemikte kısmi bir ayrılma vardır. Eklem aralığında sıvı varsa T2-ağırlıklı görüntülerde fragmanite 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.

KIKIRDAK LEZYONLARINA YAKLAŞIM VE TEDAVİ ALGORİTMASI

Kıkırdak lezyonlarında tedavi semptomlara yönelik konservatif yöntemlerden (rehabilitasyon, NSAİD, tedavi, viskosuplementasyon) ve hyalin kıkırdak oluşumunu amaçlayan farklı cerrahi yöntemlere (artroskopik drilleme, mozaiplastisi, otolog kondrosit nakli) kadar değişkenlik gösterir.

TABLO 1: Kıkırdak lezyonlarının doğal seyir sonuçlarına etki edebilecek prognostik faktörler.

	Olumsuz faktörler	Olumlu faktörler
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
Kilo	Obez hasta	Zayıf hasta
Yaş	>40	<40
Bağ dokusu hastalığı	Var	Yok
Aktivite düzeyi	Yüksek	Düşük
Eşlik eden lezyonlar (menisküs, ÖÇB yırtığı)	Var	Yok
Alt ekstremitte dizilimi	Dizilim bozukluğu var	Normal

Cerrah tedavide karar verirken hastanın yaşı, genel durumu, travma öyküsü, ek hastalığı (kollajen doku hastalıkları, romatolojik hastalıklar gibi), ek hastalığın remisyon durumu, lezyona eşlik eden anatomik eklem içi (menisküs, ön ve arka çapraz bağlar) ve eklem dışı bozukluklar (yan bağ hasarı, dizilim problemleri) değerlendirilmelidir. Tedavide karar verme aşamasında yardımcı olan diğer temel faktörler MRG ve bilgisayarlı tomografi kesitlerinde lezyonun lokalizasyonu ve defektin çapıdır.

İlk kez tedavi edilen, düşük aktivite beklentili hastada 2 cm²'den küçük kıkırdak lezyonu debride edilir veya drilleme/mikrokırık yöntemi uygulanabilir.^{13,14} 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 veya debridman ile drilleme/mikrokırık yeterli olmazsa otolog kondrosit implantasyonu veya osteokondral otogreft transferi diğer seçeneklerdir.^{15,16}

Düşük aktivite beklentisi olan hastaların 2 cm' den büyük kıkırdak lezyonlarının ilk tedavilerinde debridman ile drilleme/mikrokırık yöntemlerinin yeterli olmadığı durumlarda osteokondral otogreft transferi yapılabilir. Ancak 2 cm' den büyük kıkırdak lezyonu olan, yüksek aktiviteli hastalara mikrokırık yeterli olmazsa otolog kondrosit implantasyonu veya osteokondral otogreft transferi yapılmalıdır. Kıkırdak lezyonları 2 cm²'den büyük ve bir kez tedavi edilip başarısız olduğu durumda tedavi seçenekleri otolog kondrosit implantasyonu ile osteokondral allogreft transferi ile sınırlıdır.^{14,16} Tedavi algoritması Şekil 1'de anlatılmıştır.¹⁷

OSTEOKONDİRİTİS DİSSEKANS

Travmatik kıkırdak lezyonlarının aksine, OKD ve avasküler nekroz eksizyonu sonrası oluşan defektlerde bir kemik kaybı lezyona eşlik eder. Bu nedenle, sadece kıkırdak oluşturmaya yönelik mikrokırık gibi yöntemler çoğu olguda yeterli olmaz ve eklem konturunun rekonstrüksiyonu için kemik kaybının da giderilmesi gereklidir. Epifizleri açık olan hastalarda görülen juvenil formunda kendiliğinden iyileşme oranı %60-90 arasıdayken, 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. İnstabil lezyonlarda internal tespit ve greftleme en iyi sonuçları verir. İnternal tespit için kanüllü metal vidalar en yaygın kullanılan implantlar ol-

masına 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.¹⁸ Klasik yerleşimdeki lezyonların interkondiler çentiğe komşu kenarında kemik bir sınırın olmaması 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.¹⁸

OSTEONEKROZ

Dizde ortaya çıkan osteonekroz, idyopatik (spontan) veya bilinen hastalıklara ikincil olabilir. İdyopatik osteonekroz, genellikle kadınlarda ve 60 yaşın üzerinde görülür. En sık medial femoral kondilde, daha sonra lateral femur kondilinde, tibia kondillerinde ve patellada görülür.¹⁹⁻²³ Medial femoral kondil 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.²⁴ İkincil (sekonder) osteonekroz ise, daha genç hastalarda görülür, kadın erkek farkı belirgin değildir. Etiyolojik faktörler arasında alkolizm, SLE tipi otoimmün hastalıklar, renal transplantasyon, yüksek enerjili lazer cerrahisi, lokal agresif kemik tümörleri, orak hücreli anemi, Gaucher hastalığı ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları sayılabilir.²⁴ Tedavide amaç, nekrotik saha temizledikten sonra oluşan defektin orijinaline en yakın şekilde iyileşmesini sağlamaktır. Genç hastalarda görülen osteonekrozda, lezyonların biyolojik olarak iyileştirmek gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

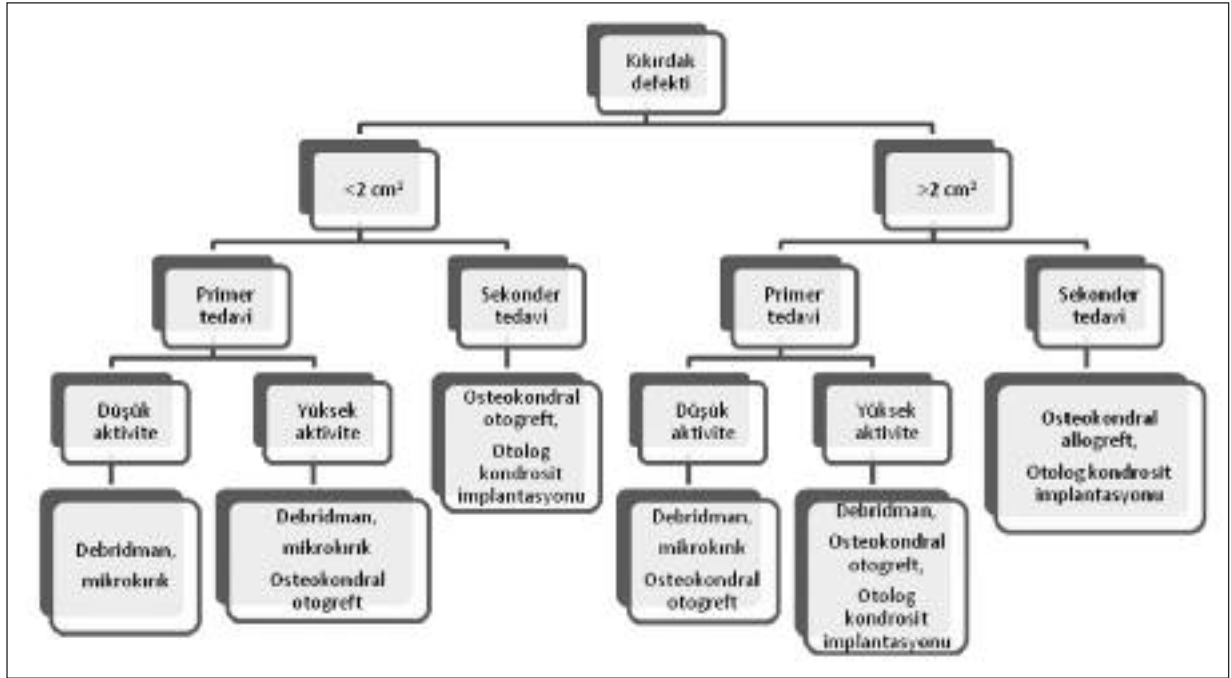
KIKIRDAK REKONSTRÜKSİYON TEKNİKLERİ

KOR DEKOMPRESYON

Tek odaklı, çok büyük olmayan lezyonlarda, çökme 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. Ameliyat sonrası dönemde 4-6 hafta yük vermeye izin verilmez daha sonra kısmi yük verdirilir.^{25,26}

ARTROSKOPİK DEBRİDMAN VE PERFORASYON (MİKROKIRIK)

Femur kondilinin %40'ından küçük olan lezyonlar artroskopik olarak tedavi edilebilir. Bu teknik daha çok 2



ŞEKİL 1: Kıkırdak yaralanmasında tedavi algoritmi.

cm²'ye kadar olan lezyonlarda uygulamaktadır. İnce Kirschner teli antegrad olarak kullanılarak, her yarım santime bir delik gelecek şekilde subkondral kemiğe delikler açılır. 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, biomekanik özellikleri ve ömrü doğal hiyalin kıkırdaktan kötüdür ve zaman içinde dejenere olma eğilimindedir. Küçük defektlerde dayanıklılık daha uzun süre olmakla birlikte yüzeyin büyümesi ile bu süre kısalmaktadır. Mikrokirik tekniği uygulanan hastalara yoğun bir rehabilitasyon programı uygulanmalıdır. Sekiz hafta boyunca yük verilmeyen hastalara günde sekiz ila on iki saat sürekli pasif hareket cihazı kullanılır. Yapılan 3-5 yıllık takiplerde hastaların %67'sinde iyileşme, %20'sinde değişiklik olmadığı, %13'ünde ise dizlerinin daha da kötüleştiği bildirilmektedir.²⁷

OSTEOKONDRAL OTOGREFTLER

Ekleme, kemik iliği stimülasyon teknikleri ile elde edilen fibrokartilajdan daha uzun ömürlü ve biyomekanik olarak daha iyi restore etmek amacıyla yüzeyi otogreft kıkırdakla rekonstrükte eden teknikler geliştirilmiştir. Osteokondral otogreft transplantasyonu (OOT) kemik ve üzerindeki kıkırdak dokusunun bir blok halinde sağlıklı eklem yüzeyinden alınıp lezyon bölgesine sıkıştırı-

larak (press-fit) yerleştirme tekniğidir.^{28,29} Tek odaklı ve 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 tedavi adayı olarak değerlendirilebilirler. Kıkırdak defekti ile beraber ekstremitede dizilim kusuru, menisküs ve bağ lezyonları aynı anda tedavi edilebilir. Otolog osteokondral transfer (OOT) veya mozaikplasti miniartrotomi ile açık veya artroskopik olarak yapılabilir. Bu haliyle osteokondral otogreft transplantasyonu tek basamakta canlı kemik kıkırdak ünitelerini sağlayan ve oldukça pahalı olan kondrosit kültürlerine ve allogreft alınımına gereksinimine alternatif bir yöntemdir. Ancak bu yöntemde donör sahanın kısıtlı olması tedavi edilebilecek lezyonun büyüklüğünü sınırlamaktadır. Buna ek olarak greft alanında bulunan defekt alanı nedeniyle hiyalin kıkırdığın bu uygulamayla bile yüzeyin tamamını örmediği gerek kondrosit ölümü gerekse greftler arasında kalan yarıklar nedeniyle biyomekanik kalitesi düşük fibröz kıkırdığın tamir işlemine katıldığı unutulmamalıdır.

OSTEOKONDRAL ALLOGREFT TRANSPLANTASYONU

Otogreftlerin verici saha ile ilgili problemlerini ortadan kaldırmak amacı ile allogreft implantasyonu taze ve dondurulmuş şeklinde kullanılmıştır.³⁰⁻³³ Bu kullanım için bilimsel dayanak olarak kıkırdak avasküler ve bes-

lenmek için kan damarlarına ihtiyaç duymaması, sinir dokusu içermediğinden fonksiyon görebilmesi için innervasyona ihtiyacı olmaması ve asellüler matris içine gömülü olduğundan immün yanıtın ortaya çıkmasının önlenmesi kullanılmıştır.³⁴ Oysa kemik dokudaki hücreler kan damarlarına bağımlı olduklarından transfer edildikten sonra canlılıklarını sürdüremezler ve fonksiyonlarını, daha çok bir yapı iskelesi şeklinde görürler.³⁵ Doku nakli sırasında en oneli risklerden birisi enfektif hastalık geçişinin meydana gelmesidir ve bu konu hasta ile ameliyat öncesi mutlaka görüşülmelidir.³⁶ Primer osteokondral allogreft kullanımı 2 cm²'den büyük kıkırdak kayıpları olan ve subkondral kemik kaybının 6-10 mm derinlikte olduğu durumlarda tercih edilebilir. Klinikte en çok osteokondritis dissekans, osteonekroz ve posttravmatik defektlerde tercih edilir. İleri multikompartman artrozu, enflamatuvar eklem hastalığı, düzeltilmemiş ligament instabilitesi ve alt ekstremitenin dizilim kusurlarında kontreendike olduğu belirtilmektedir. Orta ve uzun dönem izlemlerde tatmin edici sonuçlar alınmış olması, özellikle genç yaş grubunda geniş kıkırdak kaybı ile karakterize hasta grubunda taze allogreft uygulamasını biyolojik bir çözüm olarak cazip hale getirmektedir.

OTOLOG KEMİK GREFTİ VE KONDROSİT İMPLANTASYONU

Subkondral kemiği içeren defektlerde uyarı ile elde edilebilen osteogenez yetersiz kalmaktadır. Osteokondral otogreft transferi bu olgularda uygulaması kolay ve aynı zamanda emniyetli bir tedavi yöntemidir.³⁷ Ancak 3 cm²'nin üstünde olan defektlerde greftlerin çıkarıldığı verici bölgeye oldukça büyük hacimli ve kalıcı zarar verilmektedir. Bu nedenle verici dahanın kısıtlı tutularak laoratuvar şartlarında hücrelerin çoğaltılmasını esas alan otolog kondrosit implantasyonu (OKİ) son on yılda oldukça yaygınlaşmıştır. Ancak şüphesiz ki alınan kondral dokunun üretilmesi için gelişmiş biyoteknoloji ekipmanlarına ve eğitilmiş uzman personele ihtiyaç duyulmaktadır. Bu biyoteknoloji laboratuvarlarında kondrositler enzimler yardımıyla izole edildikten sonra hücre kültürü ortamında çoğaltılıp üç ila dört hafta sonra ikinci bir ameliyat için süspanسیون halinde cerrahi girişimde kullanılmak üzere hastaneye geri yollanmaktadır. Süspanسیون içinde olan kondrositler oluşturulan periost ile defektten biyoaktif bölmeye enjekte edildikten sonra bu özel ortamda matris proteinlerini sentez ederek yeniden ekstraselüler bir matris 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 sırasında defekt hazırlanmasının subkondral kemiği yaralamadan ve kondrositlere toksik etki yapan kanamayı önleyerek uygulanması ve hazırlama sonrası defektin etrafının sağlıklı ve dik duvarlı kıkırdak dokusuyla çevrili olması, kondrositlerin dışarı taşmaması kondrojenез açısından büyük önem taşımaktadır. Ameliyat tekniğini kolaylaştırmak ve implante edilen kondrositlerin daha yüksek mitarda defekt alanında kalmasını ve canlı olarak devam etmelerini sağlamak amacıyla kondrositler için son yıllarda çeşitli taşıyıcı maddeler, bir başka deyişle polimer ağları veya matrisler geliştirilmiştir. Doku mühendisliği çerçevesinde geliştirilmiş bu ağların üretimi için kollajen (tip I, III), hiyaluronik asit ya da glikoz polimerler kullanılabilir.^{38,39} Bu polimer ağların temel olarak hücrelerin yapışması ve çoğalması için uygun olmalı, kendileri ve metabolitleri toksik olmamalı, hücreler ve hücreler arasındaki iletişim için en az %90'lık geçirgenlik içermeli, kondrojenез ve difüzyon için yeterli derecede biyoyarıcı olmalı ve kontrol edilebilir çözülme hızında olmalıdır. Halen kullanılan en yaygın olan yöntemlerden biri matris destekli otolog kondrosit implantasyonudur (MACI) (Resim 1). Behrens ve ark. tarafından 1999'da klinik uygulamaya sokulan bu yöntem daha sonra geliştirilen çeşitli matris destekli uygulamalar için örnek oluşturmuştur.^{40,41} Bu yöntemde kondrositler çoğaltıldıktan sonra bir ağız üzerine serpilir. Bu kullanılan ağız kolajen tip I/III'ten oluşup bir yüzü kondrositlerin girmesine izin verirken, öbür yüzü daha sık örülmüş olduğundan, hücreler için geçilmez bir tabaka oluşturur. Diğer yandan kondrositlerin polimer yapı bir ağız infiltre edilmesi cerrahi tekniği oldukça kolaylaştırmaktadır. Matris dikiş yerine fibrin yapıştırıcısı ile defektin içine tespit edilir. Kondrositler matris içinde sabit olduklarından dışarı sızma tehlikesiyle oluşmaz. Matris kullanımının potansiyel avantajları arasında kondrositlere rediferansiyasyon sağlayan üçboyutlu ortamın oluşturulması, hücrelerin sabit olarak bir taşıyıcının üstünde yapışıp, dışarı sızamamaları, periost grefti ve sütürler gerekmediğinden teknik kolaylığı sayılabilir.⁴² Klinikimizde tedavi edilen otolog kondrosit implantasyonu yapılmış iki adet olgunun pre- ve postoperatif resimleri Resim 2 ve 3'te gösterilmiştir.

KIKIRDAK TEDAVİSİNDE GELECEK

Kıkırdak dokusu lezyonlarının tedavisinde histolojik, biyomekanik ve işlevsel açılarından hiyalin kıkırdak özel-



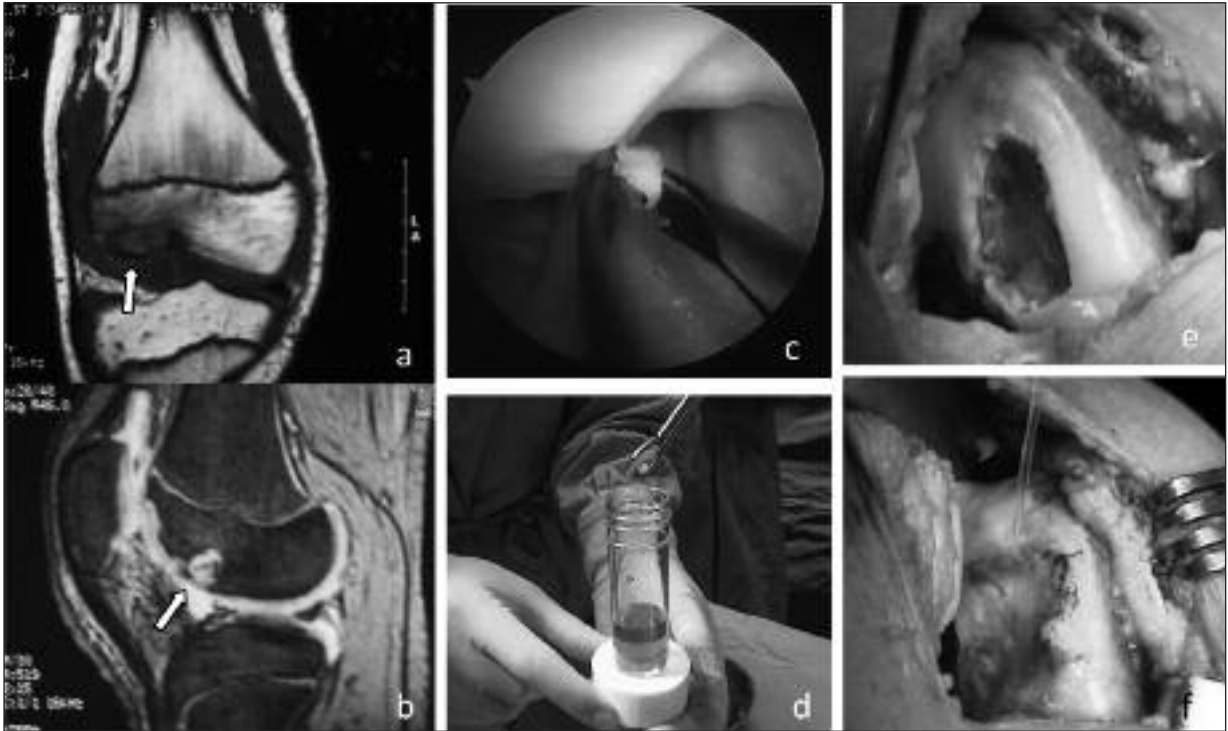
RESİM 1: Polimer yapılı MACI.

likleri gösteren ideal dokuların elde edilmesine yönelik yeni yaklaşımlar üzerinde yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Doku mühendisliği çalışmalarının sonucu olan otolog kondrosit implantasyonu teknoloji ile periosteal yama kullanımını ortadan kaldıran, artroskopik uygulamayı olası kılan absorbe olabilen ağların kullanımı ile gelişme göstermesi

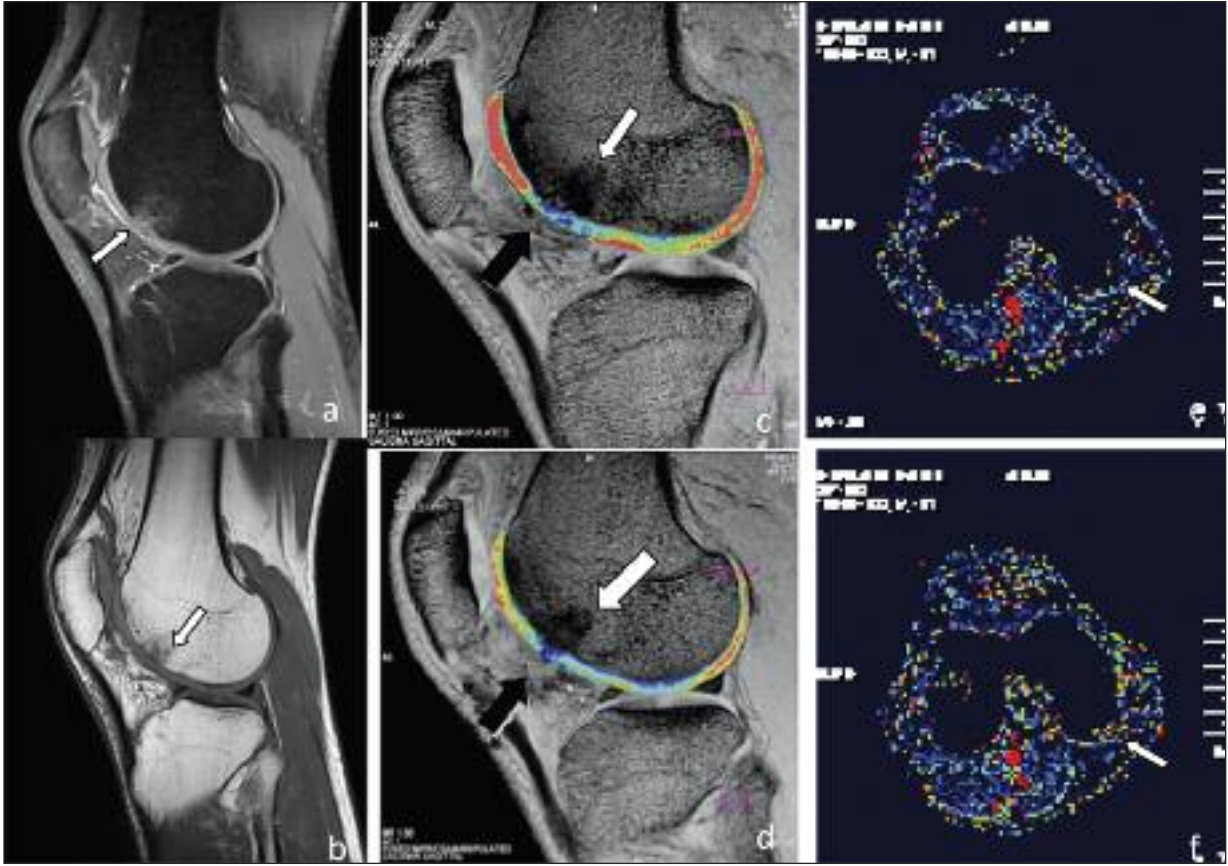
tedavi yöntemlerindeki gelişme hızını göstermesi açısından önemli bir örnektir.

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 gibi virüslerin kullanıldığı vektörler aracılığıyla gen transferi, in-vivo şartlarda direkt dokuya ya da ex-vivo olarak doku mühendisliği yoluyla elde edilen dokulara uygulanmasıdır.⁴³ Gen tedavisi, hücrelerde mitozun, kondrositlerde kıkırdak doku ekstraselüler matris sentezi ve depolanmasının ve mezenkimal progenitor 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 uyarı sağlamaktır.

Şüphesiz ideal tedavi yöntemi buluncaya kadar kıkırdak defektlerinin tedavisinde bilimsel ve klinik araştırmalar devam edecek ve her yeni bulunana tedavi yöntemi beraberinde yeni sorun ve soruları getirecektir.



RESİM 2: 14 yaşında erkek, femur kondilinde osteokonritidis dissekans 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 alınması nin fotografik görüntüsü, d; alınan kıkırdak greftinin besi kültürüne konulması e; birinci basamak ameliyatta kürete edilen lezyonun makroskopik görüntüsü (mini-artrotomi ile) f; ikinci basamak ameliyatta kültürden alınan materyalin doku yapıstırıcısı ile yerleştirilmesinin klinik görüntüsü.



RESİM 3: Post op. dönemde iyileşmeyi gösteren radyolojik bulgular.

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.

Teknolojik yenilikler daha iyiye ulaşmak için uygulamaya konmalarına karşın her zaman istenilen sonuç elde edilemeyebilir. Bu nedenle klinik uygulamalar

sırasında tüm tedavi yöntemleri beraber değerlendirilmeli ve teknolojik olarak en komplike tedavi yerine hastaya en uygun olan tedavi yöntem seçilmelidir.

KAYNAKLAR

- Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7(1):2-14.
- Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, eds. *Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000.p.443-70.
- Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11(6):421-30.
- Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005;33(2):295-306.
- Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg [Am]* 1982;64(3):460-6.
- Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA. Articular cartilage repair and osteoarthritis. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, eds. *Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000.p.471-88.
- 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(1):211-5.
- 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(6):853-61.
- 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.

10. Arkun R, Imaging of articular cartilage. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:32-42.
11. McCauley TR, Recht MP, Disler DG. Clinical imaging of articular cartilage in the knee. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5(4):293-304.
12. Bohndorf K. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *Eur Radiol* 1998;8(1):103-12.
13. Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics* 1997;20(6):525-38.
14. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S362-9.
15. Gillogly SD, Myers TH. Treatment of full-thickness chondral defects with autologous chondrocyte implantation. *Orthop Clin North Am* 2005;36(4):433-46.
16. 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(9):628-37.
17. Karahan M, Akgün U, Nuran R. Approach to cartilage lesions and algorithm for treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:43-7.
18. Tandoğan N R, Özgür F, Akkaya T. Osteochondritis dissecans. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:113-22.
19. Ahlback S, Bauer GC, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum* 1968;11(6):705-33.
20. Lotke PA, Abend JA, Ecker ML. The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle. *Clin Orthop Relat Res* 1982;(171):109-16.
21. Marmor L. Osteonecrosis of the knee. Medial and lateral involvement. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(185):195-6.
22. 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.
23. Rozing PM, Insall J, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980;62(1):2-7.
24. Akgün I, Ünlü M C. Osteonecrosis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:123-37.
25. 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.
26. 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(4):583-7.
27. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Op Tech Orthop* 1997;7(4):300-4.
28. 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.
29. 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(4):262-7.
30. 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(1):132-9.
31. 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(1):125-31.
32. 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(4):574-81.
33. 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(5):637-44.
34. Langer F, Gross AE. Immunogenicity of allograft articular cartilage. *J Bone Joint Surg [Am]* 1974;56(2):297-304.
35. 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.
36. Caldwell PE 3rd, Shelton WR. Indications for allografts. *Orthop Clin North Am* 2005;36(4):459-67.
37. 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(3):237-43.
38. 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(2):95-104.
39. 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(9):1147-54.
40. 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(45):49-51.
41. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up. *Knee* 2006;13(3):194-202.
42. 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.
43. Gelse K, von der Mark K, Schneider H. Cartilage regeneration by gene therapy. *Curr Gene Ther* 2003;3(4):305-17.