



Kemik iliği kaynaklı kök hücre uygulamaları

Bone marrow derived stem cell therapy

Reha Tandoğan^{1,2}, Kerem Yıldırım³, Tahsin Beyzadeoğlu^{3,4}

¹Ortoklinik & Çankaya Ortopedi, Ankara

²Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Beyzadeoğlu Klinik, İstanbul

⁴Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Kemik iliği aspiratı konsantresi (*Bone Marrow Aspirate Concentrate*, BMAC) içerdiği mezenkimal kök hücreler ve sitokinlerin rejeneratif etkileri nedeniyle kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde farklı alanlarda kullanıma girmiştir. Elde edilmesinde konsantrasyon dışında bir işleme gerek olmadığı için, pahalı doku laboratuvarları ve ilave yasal düzenlemelere ihtiyaç olmadan standart hastane şartlarında uygulanabilen bir yöntemdir. Kemik iliği aspiratı konsantresi, tek başına enjeksiyon olarak uygulanabildiği gibi, osteotomi, kor dekompresyon, kırık onarımı, çapraz bağ rekonstrüksiyonu gibi cerrahi işlemlerin etkinliğini artırmak için de kullanılabilir. Eklem içi enjeksiyon dışında, özellikle osteoartrit ve ağrılı kemik iliği lezyonlarında subkondral uygulamalar da yapılabilir. Osteoartritin semptomatik tedavisi için yapılan eklem içi enjeksiyonlarla bir yıla kadar süren ağrı ve fonksiyonel iyileşme elde etmek mümkündür, ancak hastalığın doğal seyrini değiştirmesi beklenmez. Buna karşın, fokal kırık defektlerinde kırık onarıcı cerrahileri desteklemek için kullanıldığında ya da femur başı avasküler nekrozunda kor dekompresyona eklendiğinde olumlu rejeneratif etkileri hem deneysel hem de klinik olarak gösterilmiştir. Hücre kaynağı, etkin hücre sayısı, uygulama şekli, sıklığı ve özgün endikasyonları konularında belirsizlikler sürmektedir. Son yıllarda sayıları artan kanıt düzeyi yüksek çalışmalar, doğru kullanım alanlarını belirlemede yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: kemik iliği aspiratı konsantresi; mezenkimal kök hücre; osteoartrit; avasküler nekroz; ortobiyojlojikler

Bone marrow aspirate concentrate (BMAC) contains mesenchymal stem cells and cytokines that have potential regenerative effects on musculoskeletal tissues and have been used in a variety of clinical conditions. Minimal tissue manipulation obviates the need for costly tissue processing facilities and regulatory issues, and BMAC can be safely used in point of care facilities or hospitals. Bone marrow aspirate concentrate can be delivered as isolated injections or may be used as an adjunct to surgical procedures such as osteotomies, focal cartilage regeneration techniques, ligament reconstruction, and core decompression. In addition to intra-articular injections, subchondral delivery of BMAC in osteoarthritic knees with bone marrow lesions is being investigated. Short-term improvements in pain and function can be achieved with intra-articular injections in patients with mild osteoarthritis, however, disease modification has not been shown conclusively. In contrast, positive regenerative effects of BMAC have been demonstrated both in experimental and clinical studies when used as an adjunct to focal cartilage regeneration techniques or core decompression for avascular necrosis. However, the ideal cell source and concentration, delivery method, frequency, and specific indications still need to be determined. High-quality studies that have gained momentum in recent years will help determine the true value of BMAC in the treatment of musculoskeletal disease.

Key words: bone marrow aspirate concentrate; mesenchymal stem cell; osteoarthritis; avascular necrosis; orthobiologics

Kemik iliği, ortopedi ve travmatoloji alanında son yıllarda rejeneratif tedavilerde kullanılan ve çeşitli büyüme faktörleriyle sitokinler içeren umut verici bir mezenkimal stromal kök hücre (MKH) kaynağı olarak öne çıkmaktadır.

Kemik iliği aspiratından türetilen tedaviler yaygın olarak konsantre kemik iliği aspiratı, kemik iliği konsantresi veya kemik iliği aspirat konsantresi (*Bone*

Marrow Aspirate Concentrate, BMAC) olarak adlandırılır.^[1] Kemik iliği aspirasyonu, lokal veya genel anestezi altında genellikle anterior veya posterior superior iliak çıkıntının, tibial tüberkülün veya kalkaneusun kemik iliğinden yapılır (Şekil 1).^[2] Toplanan materyalin konsantrasyonu, otomatik santrifüj sistemleri^[3] (Şekil 2) veya hücre filtrasyon sistemleri^[4] dâhil olmak üzere farklı tekniklerle gerçekleştirilebilir.

İletişim / Contact: Prof. Dr. Reha Tandoğan • E-posta / E-mail: rtandogan@ortoklinik.com

ORCID ID: Reha Tandoğan, 0000-0002-4158-3498 • Kerem Yıldırım, 0000-0003-1624-6438 • Tahsin Beyzadeoğlu, 0000-0002-5836-4494

Geliş / Received: 25 Mayıs 2022 • **Revizyon / Revised:** 9 Ağustos 2022 • **Kabul / Accepted:** 11 Ağustos 2022



Şekil 1.a-c. Farklı bölgelerden yapılan [anterior superior iliak çıkıntı (a), posterior superior iliak çıkıntı (b), tibial tüberkül (c)] kemik iliği aspirasyonu işlemleri.



Şekil 2. Kemik iliği aspiratının santrifüj edilmesiyle kemik iliği aspirat konsantresi (BMAC) elde edilen, ayarlanabilir otomatize cihaz.

Kemik iliği aspiratı; hematopoyetik kök hücreleri, progenitör hücreler, MKH'ler, lenfositler, nötrofiller, trombositler, kırmızı kan hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve monositler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini içerir.^[5,6] Rejeneratif özelliğinin etkin olabilmesi için aspiratın hematopoyetik olmayan, multipotent hücresel bölümünün %0,001'ini temsil eden MKH'ler gibi çekirdekli hücrelerin konsantre edilmesi gereklidir.^[6] Kemik iliği aspiratı konsantresi içinde çekirdekli hücre konsantrasyonları beş kat, MKH konsantrasyonlarıysa altı kat artar.^[7,8]

Genel olarak, BMAC'nin ortopedi ve travmatoloji alanındaki klinik uygulaması, floroskopi veya ultrasonografi rehberliğinde steril olarak eklem ya da doğrudan hedef dokunun içine enjekte edilmesi şeklindedir.^[9] Elde edilen kemik iliği konsantresi doku onarımını ve immünomodülasyonu harekete geçiren MKH'ler, çekirdekli hücreler^[4,7,10], doku büyümesini indükleyen ve onarıcı süreçleri teşvik eden büyüme faktörleriyle sitokinler tarafından ortaya çıkartılan ve parakrin sinyalleşmeyi içeren çeşitli mekanizmalarla işlev görür.^[6,11]

Kemik iliği aspiratı konsantresinin kesin etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır ve BMAC'nin farklı bileşenleri arasındaki, ortaya çıkan etkinin kökeninde olabilecek etkileşimleri tanımlamak için ciddi bir girişimde

bulunulmamıştır.^[12,13] Kemik iliğinin tedavi potansiyeline katkıda bulunduğu öne sürülen bileşenler arasında; doku fonksiyonunu artıran rejeneratif ve immünolojik özelliklere sahip MKH'ler^[4,7,10], doku büyümesini destekleyen büyüme faktörleri ve çeşitli onarıcı sitokinlerle parakrin yollarla hareket eden büyüme faktörlerini salgılayan çekirdekli hücreler (lenfositler vb.) bulunmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu ve BMAC hazırlanması aşamalarındaki bazı değişkenler, elde edilecek ürünün içeriğinde ve etkinliğinde farklılıklara neden olabilmektedir. Aspirasyon için seçilen bölge, aspirasyon tekniği, kullanılan enjektörün ve aspirasyon iğnesinin tipleri ve boyutları, santrifüj hızı ve süresiyle hastaya enjekte edilen ürünün miktarı bu değişkenler arasında bulunmaktadır.^[14]

KLİNİK KULLANIM

Diz osteoartrinde (OA) kemik iliği kaynaklı MKH'lerin güvenliğini ve etkinliğini gösteren çeşitli klinik kanıtlar mevcuttur.^[15,16] Bunun yanında BMAC uygulamasının endikasyonları zaman içinde; kondral ve osteokondral defektler, patellofemoral artrit, kısmi ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanmaları, menisküs yaralanmaları, tendon patolojileri, kırık kaynamasında gecikme veya kaynamama ve kemik defektleri gibi diğer sorunları içerecek biçimde de genişletilmiştir. Kemik iliği aspiratı konsantresinin bileşenleri, MKH'lere ve diğer multipotent hücrelere ek olarak önemli miktarda büyüme faktörü ve sitokinlerden oluşur. Trombositten zengin plazma (PRP), stromal vasküler fraksiyon (SVF) gibi ortobiyojiklerle ve/veya kor dekompresyon, düzeltici osteotomiler, kemik iliği stimülasyonu, otolog kondrosit implantasyonu (ACI), matriks tabanlı kondrosit implantasyonu (MACI) ve osteokondral otograft transfer sistemi (OATS) gibi cerrahi yöntemlerle birlikte uygulanabilmektedir.^[14,17] Minimal invaziv bir işlem olduğundan hastalar tarafından iyi tolere edilir. BMAC'nin kıkırdak rejenerasyonundaki kısa ve uzun vadeli sonuçları, iyi ya da mükemmel klinik, fonksiyonel, radyolojik sonuçlarla cesaret vericidir. Donör bölge ağrısı dışında BMAC tedavisiyle hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir.^[14]

Osteoartrit

Kemik iliği aspiratı konsantresi güvenli ve güvenilir bir MKH kaynağı olarak ortaya çıkmıştır ve OA tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır.^[18-20] Elde edilen BMAC, %0,001 ile %0,01 aralığında nispeten düşük bir MKH yüzdesi içerir.^[21,22] Bununla birlikte, yoğunluk gradyanlı santrifüjlemenin, MKH'lerin konsantrasyonunu %400-600 oranında artırmada etkili olduğu gösterilmiştir.^[23,24] Eklem hastalıklarında uygulanan BMAC ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve kemik morfolojik proteini (BMP) dâhil olmak üzere kırıkda rejenerasyonuna yardımcı olabilecek çok sayıda büyüme faktörü içerir.^[17,25,26]

Kemik iliği aspiratı konsantresi enjeksiyonları, eklem içine yapılabildiği gibi subkondral kemiğe de uygulanabilir. İki yüz doksan dokuz dizi içeren sekiz adet çalışmayı kapsayan bir sistematik derlemede; eklem içi BMAC enjeksiyonunun, diz OA'lı hastalarda kısa ila orta vadeli takipte ağrı ve klinik skorları iyileştirmede etkili olduğu; bununla birlikte, BMAC'nin, PRP ve OA tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer biyolojik tedavilere veya plaseboya göre klinik üstünlük göstermediği sonucuna varılmıştır.^[27] Ayrıca eklem içi BMAC enjeksiyonunun osteoartritli dizlerde kemik iliği ödemi azaltmaktan başka bir yapısal ya da radyolojik iyileşme sağlamadığı da gösterilmiştir.^[28,29]

Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, eklem içi BMAC uygulamalarının klinik sonuçlarının, kısa süreli izlemde PRP veya hyalüronik asit (HA) enjeksiyonlarından üstün olduğu rapor edilmiştir.^[30,31] Buna karşın, başka bir çalışmada orta dereceli diz osteoartrinde HA ve BMAC enjeksiyonlarının klinik etkinliği arasında bir fark bulunmazken, BMAC enjeksiyonunun daha uzun süreli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^[32] Stromal vasküler fraksiyonla (SVF) BMAC enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı başka bir sistematik derlemede, her iki yöntemin de kısa süreli semptomatik iyileşme sağladığı ancak SVF'nin ağrıyı gidermede biraz daha üstün olduğu bulunmuştur.^[33]

Ortobiyojikler, osteoartrite yönelik cerrahi tedavilere yardımcı olarak da kullanılabilirler. Osteoartrit için yapılan yüksek tibial osteotomilere ek olarak uygulanan eklem içi ortobiyojiklerin (PRP, BMAC veya MKH) güvenli olduğu ve klinik skorlarda iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir.^[34]

Osteonekroz zemininde gelişen osteoartrit olgularında subkondral kemiğe yapılan BMAC enjeksiyonlarının total diz artroplastisiyle (TDA) benzer klinik sonuçlar sağlarken TDA'dan daha az istenmeyen sonuca yol açtığı gösterilmiştir.^[35] Osteoartrit gelişiminde subkondral

kemik değişimlerinin önemi anlaşıldıktan sonra, son yıllarda bu bölgeye yapılan enjeksiyonların eklem içi enjeksiyonlarla birlikte uygulanmaları gündeme gelmiştir. Ağrılı kemik iliği ödemi olan bölgelerde daha sonra kırıkda hasarının ilerlediğinin gösterilmesi, bu bölgeye yapılacak olan rejeneratif tedavilere olan ilgiyi artırmıştır. Osteoartritli dizlerde subkondral kemiğe yapılan BMAC enjeksiyonunun TDA ihtiyacını eklem içine yapılan BMAC enjeksiyonuna oranla daha uzun süre erteleyebildiği ortaya konulmuştur.^[36] Kalça ve omuz OA ile ilgili çalışmalarda, dizle benzer şekilde ağrı azalma ve fonksiyonel skorlarda artış bildirilmiştir.^[16]

Güncel literatür OA'da yapılan eklem içi BMAC enjeksiyonlarının semptomlar üzerinde iyileştirici yönde etki gösterdiği, ancak yapı iyileştirici olmadığını göstermektedir.^[37] Uygulama yöntemi açısından, daha yüksek hücre konsantrasyonlarının ve birden fazla sayıda enjeksiyonun daha yüksek etki sağladığı gösterilmiştir.^[38,39] Ancak, uygulamanın sıklığı, etki süresi ve tekrarlanabilirliği konusunda kesin veriler yoktur.

Fokal Kırıkda Lezyonları

Kemik iliği aspiratı konsantresi tek başına veya çeşitli doku çatı iskeleleriyle birlikte, dizdeki tam kat, orta ile büyük boyutlardaki kırıkda defektlerini tedavi etmek için de kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları, kondral defekt dolusunda ve onarılan dokunun yapısal parametrelerinde iyileşme gösterirken, klinik çalışmalar makroskopik skorlarda ve klinik sonuçlarda iyileşmeler göstermiştir.^[40] Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin tek başına kemik iliği stimülasyonunun etkinliğini artırdığına dair kanıtlar arttırdığından, BMAC uygulamasının hücre bazlı tedavilerden veya osteokondral allograft transplantasyonundan daha düşük maliyetle etkili bir tedavi seçeneği olma potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.^[40]

Literatürdeki çalışmalar BMAC uygulamasının fokal kırıkda yaralanmalarının ve osteokondral lezyonların tedavisinde tercih edilen kemik iliği stimülasyonu (mikrokirik) ya da MACI gibi yöntemlere ek olarak kullanımı üzerinde yoğunlaşmıştır.^[17] Özellikle diz ve ayak bileğindeki lezyonlara yönelik yapılmış olan bu çalışmalarda BMAC kullanımıyla fonksiyonel skorlarda daha yüksek düzeyde iyileşme, spora dönüş süresinde kısımla ve lezyon üzerinde tam ya da tama yakın kırıkda örtünmesi bildirilmiştir.^[17] Bu sonuçların yanında belki de diğer tedavi seçeneklerinden en önemli fark olarak, konvansiyonel cerrahilere ek olarak BMAC uygulanması durumunda oluşan tamir kırıkdağında fibrokartilajdan ziyade hyalen kırıkdağa daha yakın bir histolojik yapıya^[41,42] ve radyolojik görünümüne^[43,44] ulaşıldığını bildiren yayınların da olduğu söylenebilir.

0,5-2,2 cm boyutlarındaki kırıkta lezyonlarının tedavisinde çati iskelesinin artroskopik debridmanla eş zamanlı BMAC + hyalüronik asit (HA) enjeksiyonun, tek başına mikrokırıkla karşılaştırıldığında beş yıllık takipte daha üstün sonuçlar verdiği bildirilmiştir.^[45] Sadece çati iskelesiyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, BMAC ile desteklenmiş bir iskeleyle tedavi gören üçüncü veya dördüncü derece kondral defektleri olan hastalarda daha ileri düzeyde gelişmiş kırıkta olgunlaşması ve dolgusu bildirilmiştir.^[46] Whyte ve ark. tam kat kondral defektlerin tedavisinde BMAC + HA iskele tedavisinin etkinliğini tek başına mikrokırıkla karşılaştırdıklarında, iki yıllık takipte 50 hastada klinik sonuçlarda anlamlı iyileşme bildirmiştir.^[47] Aynı çalışmada yalnızca mikrokırıklar yapılan hastaların sadece %64'ü, BMAC + HA iskele uygulaması da yapılan hastaların %100'ü işlevselliğini "normal" veya "neredeyse normal" olarak sınıflandırmıştır. Bir takip çalışması da beş yıllık takipte klinik sonuçlarda ve işlevsellikte iyileşmelerin sürdüğünü bildirmiştir.^[45] Oladeji ve ark. BMAC içermeyen greftlerle karşılaştırıldığında transplantasyondan iki dakika önce BMAC ile doyurulmuş osteokondral greftlerin sonuçlarını inceleyerek BMAC grubunda altı haftalık, üç aylık ve altı aylık takiplerde anlamlı derecede daha az skleroz geliştiğini ve greft entegrasyonunun önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir.^[48]

Menisküs, Labrum, Bağ ve Tendon Yaralanmaları

Güncel literatürde kas-iskelet sisteminin yumuşak doku komponentlerinde oluşan yaralanmaların tedavisinde BMAC kullanımını inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Avasküler menisküs lezyonları olan tavşan modelini kullanan bir hayvan deneyi çalışması, BMAC ile güçlendirilen onarımların, altıncı ve 12. haftalarda yalnızca onarım veya onarım + PRP ile tedavi edilen örneklerle kıyasla daha üstün makroskopik ve histolojik iyileşme sağladığını bildirmiştir.^[49] Klinik bir çalışmada, ardışık 50 hastada yapılan menisküs onarımında onarılan menisküsün BMAC ve kollajenle sarılmasının, iki yıllık takipte klinik sonuçlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı ve ameliyat sonrası manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG), menisküslerin %76'sında yeni yırtık gelişmediği gösterilmiştir.^[50]

Artroskopik asetabular labrum onarımına ek olarak BMAC uygulamasının etkinliğini inceleyen retrospektif bir çalışmada BMAC uygulamasının ameliyat sonrası fonksiyonel skorlarda görülen düzelmeye ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür.^[51] Ancak aynı çalışmada orta düzeyde eklem kırıkta hasarı bulunan hastalar arasında BMAC uygulaması yapılanların fonksiyonel skorlarındaki düzel-

menin BMAC uygulaması yapılmayan hastalara oranla daha fazla olduğu da gözlenmiştir.

Literatürde BMAC'nin ÖÇB cerrahisinde kullanımına ilişkin bir fikir birliği yoktur ve sınırlı sonuçlar bildiren az sayıda çalışma vardır. 2012 yılında, ÖÇB cerrahisinde BMAC kullanımı üzerine bir çalışma, kemik iliği kök hücrelerinin uygulanmasının, femoral tünele greft entegrasyonunu hızlandırmadığını bildirmiştir.^[52] Kısmi ÖÇB yaralanması olan 10 hastanın BMAC + PRP'nin floroskopi kılavuzluğunda intraligamentöz enjeksiyonuyla tedavisinin sonuçlarını bildiren bir vaka serisinde 10 hastanın yedisinde, ameliyat sonrası MRG'lerde ÖÇB bütünlüğünün yeniden sağlandığı gösterilmiş, ağrı ve fonksiyonel skorlarda iyileşmeler rapor edilmiştir.^[53] Yakın zamanda yapılmış olan bir randomize prospektif çalışmada kemik-patellar tendon-kemik otogreftiyle yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonunda greftin üzerine BMAC uygulanan hastalarda üçüncü ayda çekilen MRG'lerde artmış metabolik aktivite ve yeniden şekillenmeyle potansiyel olarak hızlandırılmış ligamentizasyonu düşündüren daha yüksek sinyal yoğunluğu değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca, BMAC uygulaması yapılmış olan hastaların ameliyat sonrası dokuzuncu ay fonksiyonel skorlarının daha iyi olduğu da gözlenmiştir.^[54]

Kronik patellar tendinopatisi bulunan ve BMAC ile tedavi edilen sekiz hastayı bildiren retrospektif bir olgu serisi, 12 aydan başlayarak yıllık takipte çoğu klinik skor da istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bildirmiştir.^[55]

Kırıklar ve Kaynama Sorunları

Kaynamama tedavisi için perkütan BMAC enjeksiyonunun etkinliğine ilişkin yapılan farklı çalışmalarda BMAC ile tedavi edilen toplam 301 kırıkta 268'inde (%89) ortalama 2,5 ila 8 ayda kaynama geliştiği gösterilmiştir.^[56] Hernigou ve ark.'nın 60 hastada tibiadaki atrofik kaynamamanın iliak kanattan elde edilen 20 cm³ BMAC enjeksiyonuyla tedavisinin sonucunu inceledikleri ve oluşan kallusun hacmiyle klinik kaynama oranını değerlendiren çalışmalarında 53 hastada (%88) işlem sonrası dört ayda kemik kaynaması sağlandığı gözlenmiştir.^[57] Diyabetik hastalarda ayak bileğindeki kaynamama bölgesine BMAC enjeksiyonunun etkinliğinin incelendiği bir başka çalışmada da iliak kanattan elde edilen BMAC'nin uygulanmasının, kontrol grubundaki %62,3 oranına kıyasla ayak bileklerinin %82,1'inde iyileşmeyle sonuçlandığı görülmüştür.^[58] Petri ve ark. bir siğir doku çati iskelesi üzerine uygulanan BMAC ile tedavi edilen 3-14 cm arasında segmental kemik defektleri olan beş hastayı değerlendirdikleri çalışmada, BMAC uygulanan tarafta olgularda 8,3 ± 6,4 kat artmış bir florür akımı göstermiştir.^[59]

Tibianın distraksiyon osteogenezisi sırasında BMAC kullanımıyla daha üstün kemik iyileşmesini gösteren prospektif randomize bir çalışmada ortalama 24 aylık takip sonunda kortikal iyileşme indekslerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve tedavi grubunda her kortekste daha hızlı iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.^[3] Aynı çalışmada tedavi grubundaki hastalara tam ağırlık verme izni kontrol grubuna göre daha kısa sürede mümkün olmuştur.

Beş enfekte psödoartroz hastasında BMAC ve biyoaktif camla uygulanan Masquelet tekniğiyle tedavi sonunda hastaların tümünde kaynama gerçekleşmiş ve enfeksiyonun eradike edildiği bildirilmiştir.^[60] Benschabat ve ark. ise klavikula psödoartrozu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve eş zamanlı BMAC uygulaması yapılan hastalarda %95 kaynama oranı bildirmişlerdir.^[61]

Bir başka çalışmada konjenital tibia psödoartrozunun tedavisinde eksternal fiksator uygulamasına ek olarak yapılan BMAC enjeksiyonlarının kaynama süresini kısalttığı ve tedavi sonrasında yeniden kırık oluşma ihtimalinde azalma sağladığı bildirilmiştir.^[62]

Osteonekroz

Literatürde erken evre femur başı avasküler nekrozunun (AVN) tedavisinde başarı oranlarını artırmak için kor dekompresyon cerrahisinin BMAC ile desteklediği çalışmalar mevcuttur. Yirmi güncel çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme, kor dekompresyon işlemine ek olarak uygulanan BMAC, PRP ve BMP gibi ortobiyolojiklerin klinik sonuçları iyileştirdiğini ve femur başı çökme oranlarını azalttığını göstermiş, hatta birkaç çalışmada ortobiyolojiklerin çökme sonrası aşamalarda da etkili olabilecekleri bulunmuştur.^[63] Yakın zamanda yapılan sistematik bir derleme göstermektedir ki, hastalığın çökme öncesi evrelerinde BMAC ile desteklenen kor dekompresyon ameliyatı, çoğu vakada fonksiyonel skorları iyileştirmede, hastalığın radyolojik ilerlemesini yavaşlatmada ve total kalça artroplastisi ihtiyacını azaltmada faydalıdır.^[64] Ancak evre üç, yani çökme sonrası femur başı AVN'de kor dekompresyona ek olarak uygulanan BMAC'nin, kor dekompresyonla birlikte yapılan salin enjeksiyonuyla karşılaştırıldığında, ağrı ve fonksiyonel iyileşme, radyolojik gelişim ve nihai kalça replasmanı gereksinimi açısından hiçbir üstünlüğünün olmadığı ortaya konulmuştur.^[65] Bir başka çalışmada BMAC uygulamasıyla birlikte yapılan kor dekompresyonun, iskelet gelişimini tamamlamamış hastalarda orak hücreli anemi zemininde gelişen femur başı AVN'nin doğal seyrini değiştirdiği, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve fiziksel aktiviteye dönüş oranını arttırdığı görülmüştür.^[66]

Spinal Sorunlar

Kemik iliği aspiratı konsantresi faset ve sakroiliak eklemlerin enjeksiyonları, disk enjeksiyonları ve epidural enjeksiyonlar dâhil olmak üzere, omurgada birden fazla müdahale türü için kullanılmaktadır. Kök hücrelerle yapılan araştırmaların çok büyük bir çoğunluğu lumbosakral omurgaya ve bu bölgedeki disk patolojilerine odaklanmıştır. Tüm çalışmalar, kök hücrelerin intradiskal enjeksiyonunun değişken etkinlikler göstermekle birlikte güvenli olduğunu bildirmiştir. Literatürdeki meta-analizlere, sistematik derlemelere ve klinik çalışmalara dayanarak, intradiskal BMAC enjeksiyonlarının etkinliği konusunda henüz seviye III kanıtlar bulunduğu söylenebilir.^[67]

Kaynama sorunlarına %30-44 kadar yüksek oranlarda rastlanabilen spinal füzyon cerrahisinde BMAC uygulamasının da eklenmesi durumunda %100'e kadar varan daha yüksek kaynama oranları bildirilmiştir.^[67]

Faset eklemler ya da sakroiliak eklemlere yapılan BMAC enjeksiyonlarının sonuçları konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamakla birlikte, bu eklemlerde de en az PRP ile elde edilebilen seviyede bir fayda beklentisi mevcuttur.^[67]

Sonuç

Kemik iliği konsantresi içerdiği hücreler ve biyoaktif sitokinlerin rejeneratif etkilerinden faydalanmak amacıyla birçok farklı kas iskelet sistemi hastalığında yardımcı tedavi olarak uygulanmaktadır. Hücrelerin konsantre edilmek dışında başka bir işlemde geçirilmemesi, birçok ülkede ilave yasal düzenlemeler gerektirmeden kullanımına zemin hazırlamıştır. Çoğu çalışmada gösterilen olumlu etkilerin ortaya çıkış mekanizması, uygulama şekli, sıklığı ve dozuyla ilgili belirsizlikler sürmektedir. Kemik iliği aspiratı konsantresi uygulamaları genel olarak güvenli ve düşük morbiditeli işlemler olmakla birlikte, endikasyon ve sonuçlarının kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla doğrulanması gerekliliği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Wolff M, Shillington JM, Rathbone C, Piasecki SK, Barnes B. Injections of concentrated bone marrow aspirate as treatment for discogenic pain: A retrospective analysis. BMC Musculoskelet Disord 2020;21(1):135. [Crossref](#)
2. Rindy LJ, Chambers AR. Bone Marrow Aspiration And Biopsy. 2021. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022;1-5.
3. Lee DH, Ryu KJ, Kim JW, Kang KC, Choi YR. Bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma enhanced bone healing in distraction osteogenesis of the tibia. Clin Orthop Relat Res 2014;472(12):3789-97. [Crossref](#)

4. El-Kadiry AE, Lumbao C, Rafei M, Shammaa R. Autologous BMAC therapy improves spinal degenerative joint disease in lower back pain patients. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:622573. [Crossref](#)
5. Pang WW, Price EA, Sahoo D, Beerman I, Maloney WJ, Rossi DJ, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(50):20012-7. [Crossref](#)
6. Imam MA, Mahmoud SSS, Holton J, Abouelmaati D, Elsherbini Y, Snow M. A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in orthopaedics. *SICOT J* 2017;3:17. [Crossref](#)
7. Kouroupis D, Ahari AF, Correa D, Shammaa R. Intralesional injection of bone marrow aspirate concentrate for the treatment of osteonecrosis of the knee secondary to systemic lupus erythematosus: a case report. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:202. [Crossref](#)
8. Sugaya H, Yoshioka T, Kato T, Taniguchi Y, Kumagai H, Hyodo K, et al. Comparative analysis of cellular and growth factor composition in bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma. *Bone Marrow Res* 2018;2018:1549826. [Crossref](#)
9. Chahla J, Mannava S, Cinque ME, Geeslin AG, Codina D, LaPrade RF. Bone marrow aspirate concentrate harvesting and processing technique. *Arthrosc Tech* 2017;6(2):e441-e445. [Crossref](#)
10. Shammaa R, El-Kadiry AE, Abusarah J, Rafei M. Mesenchymal stem cells beyond regenerative medicine. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:72. [Crossref](#)
11. Kim GB, Seo MS, Park WT, Lee GW. Bone marrow aspirate concentrate: Its uses in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3224. [Crossref](#)
12. van Weel V, van Tongeren RB, van Hinsbergh VW, van Bockel JH, Quax PH. Vascular growth in ischemic limbs: A review of mechanisms and possible therapeutic stimulation. *Ann Vasc Surg* 2008;22(4):582-97. [Crossref](#)
13. Shireman PK. The chemokine system in arteriogenesis and hind limb ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl A):A48-56. [Crossref](#)
14. Jeyaraman M, Bingi SK, Muthu S, Jeyaraman N, Packkyarathinam RP, Ranjan R, et al. Impact of the process variables on the yield of mesenchymal stromal cells from bone marrow aspirate concentrate. *Bioengineering (Basel)* 2022;9(2):57. [Crossref](#)
15. Themistocleous GS, Chloros GD, Kyranzoulis IM, Georgokostas IA, Themistocleous MS, Papagelopoulos PJ, et al. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon* 2018;4(10):e00871. [Crossref](#)
16. Cavallo C, Boffa A, Andriolo L, Silva S, Grigolo B, Zaffagnini S, et al. Bone marrow concentrate injections for the treatment of osteoarthritis: Evidence from preclinical findings to the clinical application. *Int Orthop* 2021;45(2):525-38. [Crossref](#)
17. Gianakos AL, Sun L, Patel JN, Adams DM, Liporace FA. Clinical application of concentrated bone marrow aspirate in orthopedics: A systematic review. *World J Orthop* 2017;8(6):491-506. [Crossref](#)
18. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated bone marrow aspirate for the treatment of chondral injuries and osteoarthritis of the knee: A systematic review of outcomes. *Orthop J Sports Med* 2016;4(1):2325967115625481. [Crossref](#)
19. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally manipulated mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of clinical evidence. *Stem Cells Int* 2019;2019:1735242. [Crossref](#)
20. Kraeutler MJ, Chahla J, LaPrade RF, Pascual-Garrido C. Biologic options for articular cartilage wear (platelet-rich plasma, stem cells, bone marrow aspirate concentrate). *Clin Sports Med* 2017;36(3):457-68. [Crossref](#)
21. Chu W, Zhuang Y, Gan Y, Wang X, Tang T, Dai K. Comparison and characterization of enriched mesenchymal stem cells obtained by the repeated filtration of autologous bone marrow through porous biomaterials. *J Transl Med* 2019;17(1):377. [Crossref](#)
22. Drela K, Stanaszek L, Snioch K, Kuczynska Z, Wrobel M, Sarzynska S, et al. Bone marrow-derived from the human femoral shaft as a new source of mesenchymal stem/stromal cells: an alternative cell material for banking and clinical transplantation. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):262. [Crossref](#)
23. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: Results at 2-year follow-up. *Cartilage* 2011;2(3):286-99. [Crossref](#)
24. Schäfer R, DeBaun MR, Fleck E, Centeno CJ, Kraft D, Leibacher J, et al. Quantitation of progenitor cell populations and growth factors after bone marrow aspirate concentration. *J Transl Med* 2019;17(1):115. [Crossref](#)
25. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res* 2009;27(8):1033-42. [Crossref](#)
26. Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med* 2015;43(12):3062-70. [Crossref](#)
27. Keeling LE, Belk JW, Kraeutler MJ, Kallner AC, Lindsay A, McCarty EC, et al. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Am J Sports Med* 2021;3635465211018837. [Crossref](#)
28. Kon E, Boffa A, Andriolo L, Di Martino A, Di Matteo B, Magarelli N, et al. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective, multi-center pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021;29(12):4232-40. [Crossref](#)
29. Shapiro SA, Arthurs JR, Heckman MG, Bestic JM, Kazmerchak SE, Diehl NN, et al. Quantitative T2 MRI mapping and 12-month follow-up in a randomized, blinded, placebo controlled trial of bone marrow aspiration and concentration for osteoarthritis of the knees. *Cartilage* 2019;10(4):432-43. [Crossref](#)

30. Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, et al. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(11):1193. [Crossref](#)
31. El-Kadiry AE, Lumbao C, Salame N, Rafei M, Shammas R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: A one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):23. [Crossref](#)
32. Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, De Filippis R, Poggi A, Kon E, et al. Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021. [Crossref](#)
33. Bolia IK, Bougioukli S, Hill WJ, Trasolini NA, Petrigliano FA, Lieberman JR, et al. Clinical efficacy of bone marrow aspirate concentrate versus stromal vascular fraction injection in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2021:3635465211014500. [Crossref](#)
34. Betzler BK, Bin Muhammad Ridwan Chew AH, Bin Abd Razak HR. Intra-articular injection of orthobiologics in patients undergoing high tibial osteotomy for knee osteoarthritis is safe and effective—a systematic review. *J Exp Orthop* 2021;8(1):83. [Crossref](#)
35. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A, Flouzat-Lachaniette CH, Chevallier N, Rouard H. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee. *Int Orthop* 2018;42(11):2563-71. [Crossref](#)
36. Hernigou P, Bouthors C, Bastard C, Flouzat Lachaniette CH, Rouard H, Dubory A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: What better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop* 2021;45(2):391-9. [Crossref](#)
37. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: A review of current treatment options. *Efort Open Rev* 2021;6(6):501-9. [Crossref](#)
38. Centeno CJ, Al-Sayegh H, Bashir J, Goodyear S, Freeman MD. A dose-response analysis of a specific bone marrow concentrate treatment protocol for knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:258. [Crossref](#)
39. Shaw B, Darrow M, Derian A. Short-Term Outcomes in treatment of knee osteoarthritis with 4 bone marrow concentrate injections. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2018;11:1179544118781080. [Crossref](#)
40. Cavinatto L, Hinckel BB, Tomlinson RE, Gupta S, Farr J, Bartolozzi AR. The role of bone marrow aspirate concentrate for the treatment of focal chondral lesions of the knee: A systematic review and critical analysis of animal and clinical studies. *Arthroscopy* 2019;35(6):1860-77. [Crossref](#)
41. Enea D, Cecconi S, Calcagno S, Busilacchi A, Manzotti S, Gigante A. One-step cartilage repair in the knee: Collagen-covered microfracture and autologous bone marrow concentrate. A pilot study. *Knee* 2015;22(1):30-5. [Crossref](#)
42. Enea D, Cecconi S, Calcagno S, Busilacchi A, Manzotti S, Kaps C, et al. Single-stage cartilage repair in the knee with microfracture covered with a resorbable polymer-based matrix and autologous bone marrow concentrate. *Knee* 2013;20(6):562-9. [Crossref](#)
43. Giannini S, Buda R, Battaglia M, Cavallo M, Ruffilli A, Ramponi L, et al. One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-year clinical results and t2-mapping capability in outcome prediction. *Am J Sports Med* 2013;41(3):511-8. [Crossref](#)
44. Krych AJ, Nawabi DH, Farshad-Amacker NA, Jones KJ, Maak TG, Potter HG, et al. Bone marrow concentrate improves early cartilage phase maturation of a scaffold plug in the knee: A comparative magnetic resonance imaging analysis to platelet-rich plasma and control. *Am J Sports Med* 2016;44(1):91-8. [Crossref](#)
45. Gobbi A, Whyte GP. One-stage cartilage repair using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with microfracture: Five-year follow-up. *Am J Sports Med* 2016;44(11):2846-54. [Crossref](#)
46. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39(11):2362-70. [Crossref](#)
47. Whyte GP, Gobbi A, Sadlik B. Dry arthroscopic single-stage cartilage repair of the knee using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Arthrosc Tech* 2016;5(4):913-8. [Crossref](#)
48. Oladjeji LO, Stannard JP, Cook CR, Kfuri M, Crist BD, Smith MJ, et al. Effects of autogenous bone marrow aspirate concentrate on radiographic integration of femoral condylar osteochondral allografts. *Am J Sports Med* 2017;45(12):2797-803. [Crossref](#)
49. Koch M, Hammer S, Fuellerer J, Lang S, Pfeifer CG, Pattappa G, et al. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of avascular meniscus tears in a one-step procedure—evaluation of an in vivo model. *Int J Mol Sci* 2019;20(5):1120. [Crossref](#)
50. Piontek T, Ciemniowska-Gorzela K, Naczek J, Jakob R, Szulc A, Grygorowicz M, et al. Complex meniscus tears treated with collagen matrix wrapping and bone marrow blood injection: A 2-year clinical follow-up. *Cartilage* 2016;7(2):123-39. [Crossref](#)
51. Martin SD, Kucharik MP, Abraham PF, Nazal MR, Meek WM, Varady NH. Functional outcomes of arthroscopic acetabular labral repair with and without bone marrow aspirate concentrate. *J Bone Joint Surg Am* 2022;104(1):4-14. [Crossref](#)
52. Kon E, Di Matteo B, Altomare D, Iacono F, Kurpyakov A, Lychagin A, et al. Biologic agents to optimize outcomes following ACL repair and reconstruction: A systematic review of clinical evidence. *J Orthop Res* 2022;40(1):10-28. [Crossref](#)
53. Centeno CJ, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman MD. Anterior cruciate ligament tears treated with percutaneous injection of autologous bone marrow nucleated cells: A case series. *J Pain Res* 2015;8:437-47. [Crossref](#)
54. Forsythe B, Chahla J, Korrapati A, Lavoie-Gagne O, Forlenza E, Diaz CC, et al. Bone marrow aspirate concentrate augmentation may accelerate allograft ligamentization in anterior cruciate ligament reconstruction: A double-blinded randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2022:S0749-8063(22)00013-5.

55. Pascual-Garrido C, Rolón A, Makino A. Treatment of chronic patellar tendinopathy with autologous bone marrow stem cells: A 5-year-followup. *Stem Cells Int* 2012;2012:953510. [Crossref](#)
56. Imam MA, Holton J, Ernstbrunner L, Pepke W, Grubhofer F, Narvani A, et al. A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions. *Int Orthop* 2017;41(11):2213-20. [Crossref](#)
57. Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am* 2006;88(Suppl 1)Pt 2:322-7. [Crossref](#)
58. Hernigou P, Guissou I, Homma Y, Poignard A, Chevallier N, Rouard H, et al. Percutaneous injection of bone marrow mesenchymal stem cells for ankle non-unions decreases complications in patients with diabetes. *Int Orthop* 2015;39(8):1639-43. [Crossref](#)
59. Petri M, Namazian A, Wilke F, Ettinger M, Stübig T, Brand S, et al. Repair of segmental long-bone defects by stem cell concentrate augmented scaffolds: A clinical and positron emission -tomography-computed tomography analysis. *Int Orthop* 2013;37(11):2231-7. [Crossref](#)
60. Van Vugt TAG, Geurts JAP, Blokhuis TJ. Treatment of infected tibial non-unions using a BMAC and S53P4 BAG combination for reconstruction of segmental bone defects: A clinical case series. *Injury* 2021;52(Suppl 2):S67-S71. [Crossref](#)
61. Benshabat D, Factor S, Maman E, Khoury A, Krespi R, Ashkenazi I, et al. Addition of bone marrow aspirate concentrate resulted in high rate of healing and good functional outcomes in the treatment of clavicle fracture nonunion: A retrospective case series. *J Clin Med* 2021;10(20):4749. [Crossref](#)
62. Memeo A, Verdoni F, Minoli CF, Voto A, D'Amato RD, Formiconi F, et al. Effectiveness of bone marrow aspirate concentrate (BMAC) as adjuvant therapy in the surgical treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia: A retrospective comparative study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(4 Suppl. 3):431-40.
63. Kumar P, Shetty VD, Dhillon MS. Efficacy of orthobiologic adjuvants to core decompression for hip preservation in avascular necrosis hip. *J Hip Preserv Surg* 2020;7(3):423-38. [Crossref](#)
64. Pawar N, Vaish A, Vaishya R. Core decompression and bone marrow aspirate concentrate injection for Avascular Necrosis (AVN) of the femoral head: A scoping review. *J Clin Orthop Trauma* 2021;24:101691. [Crossref](#)
65. Hauzeur JP, De Maertelaer V, Baudoux E, Malaise M, Beguin Y, Gangji V. Inefficacy of autologous bone marrow concentrate in stage three osteonecrosis: A randomized controlled double-blind trial. *Int Orthop* 2018;42(7):1429-35. [Crossref](#)
66. Griffith MS, Shaw KA, Hattaway JK, Schrader T. Core decompression and bone marrow aspirate concentrate in the treatment of femoral head avascular necrosis in pediatric sickle cell disease: Can we improve natural history? *J Pediatr Orthop* 2021;41(10):604-9. [Crossref](#)
67. Manchikanti L, Centeno CJ, Atluri S, Albers SL, Shapiro S, Malanga GA, et al. Bone marrow concentrate (BMC) therapy in musculoskeletal disorders: Evidence-based policy position statement of american society of interventional pain physicians (ASIPP). *Pain Physician* 2020;23(2):E85-E131. [Crossref](#)