



Femur başı avasküler nekrozunda kor dekompresyon ve kök hücre tedavisi

Core decompression and stem cell therapy for femoral head avascular necrosis

Yasin Güler¹, Süleyman Semih Dedeoğlu², Bilal Bostancı¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul S.B.Ü. Okmeydanı E.A.H., Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Femur başı avasküler nekrozu (femur başı osteonekrozu, FBO); vasküler dolaşımın çeşitli sebeplere bağlı olarak bozulması sonucunda kemik dokunun canlı hücrelerinin ölümü ile seyreden patolojik bir süreçtir. Osteonekroz etiyojisi halen belirsiz olmakla birlikte çok geniştir. Alkolizm, aşırı steroid kullanımı, travma, orak hücreli anemi etiyojide sık karşılaşılan nedenler arasındadır. Bunların yanında yağ embolisi, intraosseöz basıncın artışı ve trabeküler kemiğin mikrokırığı gibi patofizyolojik mekanizmaların etiyojide rol oynadığı öne sürülmüştür. Nekrotik süreci engellemek zor olduğundan, hastalığın tedavisi oldukça güç ve sorunludur. Femur başı osteonekrozu olan hastalarda tipik olarak kemik iliğinde yağ infiltrasyonu ve az sayıda kök hücre bulunur. Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) ortopedide birçok rejeneratif tedavi stratejisi için sıklıkla tercih edilmektedir. FBO'da uygulanan tedavi seçeneklerinden birisi de kor dekompresyon ve kök hücre enjeksiyonudur. Bu tedavi metodunun amacı intraosseöz basıncı azaltarak femur başına kan akışını iyileştirmek, iliak krestten elde edilen kök hücrelerin otolog transferi ile yeni kemik oluşumunu uyarmak ve böylece eklem artrozu oluşma ihtimalini azaltarak veya engelleyerek eklemi korumaktır.

Anahtar sözcükler: avasküler nekroz; kemik iliği; osteonekroz; alkolizm; kemik dokusu; patolojik süreç; kor dekompresyon; kök hücre

Femoral head avascular necrosis (Femoral head osteonecrosis, FHO); It is a pathological process that progresses with the death of living cells of bone tissue as a result of vascular circulation being disrupted due to various reasons. Although the etiology of osteonecrosis is still uncertain, it is very broad. Alcoholism, excessive steroid use, trauma, sickle cell anemia, are among the common etiological causes. In addition, pathophysiological mechanisms such as fat embolism, increased intraosseous pressure and microfracture of the trabecular bone have been suggested to play a role in the etiology. Treatment of the disease is quite difficult and problematic, since it is difficult to prevent the necrotic process. Patients with osteonecrosis of the femoral head typically have bone marrow fat infiltration and few stem cells. Mesenchymal stem cells (MDGs) are often preferred for many regenerative treatment strategies in orthopedics. One of the treatment options applied in FBO is core decompression and stem cell injection. The purpose of this treatment method is to improve blood flow per femur by reducing intraosseous pressure, to stimulate new bone formation by autologous transfer of stem cells obtained from iliac crest, thereby protecting the joint by reducing or preventing the possibility of joint arthrosis.

Key words: avascular necrosis; bone marrow; osteonecrosis; alcoholism; bone tissue; pathological process; core decompression; stem cells

Femur başı avasküler nekrozu (Femur başı osteonekrozu, FBO), patogenezi halen belirsiz olan geniş etiyojije sahip bir hastalıktır.^[1] Glukokortikoid kullanımı ve alkolizm, bu hastalık için en çok bilinen risk faktörleri arasındadır. Yağ embolisi, intraosseöz basıncın artışı ve trabeküler kemiğin mikrokırığı gibi patofizyolojik mekanizmalar etiyojide öne sürülmüştür.^[2]

FBO'da uygulanan kor dekompresyon, intraosseöz basıncı azaltarak femur başına kan akışını iyileştirmeyi ve böylece total kalça artroplastisini (TKA) potansiyel olarak geciktirmeyi veya önlemeyi amaçlayan eklem koruyucu bir cerrahi tekniktir. Fizyolojik olarak, bu prosedürün amacı, yeni kemik oluşumunu uyarmak ve femur başının kemik iliğini yeni kök hücreler ile değiştirmektir. Çünkü avasküler nekrozlu (AVN'li)

- İletişim adresi: Dr. Yasin Güler, TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı No: 1, 34214 Bağcılar, İstanbul
Tel: 0533 - 813 28 33 e-posta: yaskokacar@hotmail.com
- Geliş tarihi: 8 Eylül 2020 Kabul tarihi: 23 Eylül 2020

hastaların nekroz alanlarında azalmış kök hücre popülasyonuna sahip oldukları gösterilmiştir.^[3] Geleneksel kor dekompresyon, femur başındaki osteonekrotik lezyondan 8 ila 10 mm'lik bir çekirdek çıkarmak için bir oyucu kullanılarak gerçekleştirilir. Eklem yüzünü penetre etmekten kaçınılmalıdır.^[4]

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) ortopedi ve travmatoloji alanında birçok rejeneratif tedavi stratejisi için sıklıkla tercih edilmektedir.^[5] Femur başı osteonekrozu olan hastalarda tipik olarak kemik iliğinde yağ infiltrasyonu ve az sayıda kök hücre bulunur.^[6] Dolayısıyla, kor dekompresyon ile birlikte tipik olarak iliak krestten (kristadan) elde edilen kök hücrelerin otolog transferinin kök hücrelerin rejenerasyonunu teşvik edeceği ve femur başındaki vaskülariteyi artıracığı düşünülebilir.

Son iki dekatta, iliak kanattan otolog konsantre kemik iliği ile augmented edilen kor dekompresyonun erken evre AVN'de sonuçları iyileştirmede başarılı olduğunu gösteren bir dizi çalışma yapılmıştır.^[7-9] Buna paralel hastalığın radyografik olarak ilerlemesinin durduğu ve hastaların büyük çoğunluğunda TKA'ya gidişin durduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.^[7-11]

MKH'nin kilit rolü, kondrositler ve osteositler gibi çeşitli bağ dokusu hücre tiplerine farklılaşma potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan, MKH'nin veya MKH'nin parakrin faktörlerinin çeşitli düzenleyici özellikleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında konakçı hücrelerde rejeneratif farklılaşma süreçleri için immunomodülatör, antiapoptotik ve koordinatif fonksiyonlar bulunur.^[12]

Kemik iliği aspirasyon konsantresi, büyüme faktörleri ve mezenkimal kök hücre içeren biyolojik tedavidir. Mezenkimal kök hücrelerin kendilerini yenileme ve multipotent farklılaşma özellikleri (plastisite) vardır.^[13-15] Birçok yazar 60-120 mL kemik iliği aspirasyonu önermiştir. Santrifüj işleminden sonra da lezyon bölgesine 6-15 mL aralığında enjeksiyon öneren çalışmalar mevcuttur^[16-19]; 60 mL kemik iliği aspiratının (KİA) santrifüj edilmesinden standart 4 ila 6 mL kemik iliği aspirasyon konsantresi üretilir ve yaklaşık 40,000 MKH içerir.^[20,21]

CERRAHİ TEKNİK

Kemik iliği aspirasyonu ile santrifüj sonrasında MKH elde edilmesi ve femur başı kor dekompresyonu işlemleri aynı cerrahi sırasında uygulanır. Lomber (spinal) veya genel anestezi altında radyolusen masada supin (sırtüstü) yatırılan hastaya steril cerrahi hazırlık işlemleri yapıldıktan sonra iliak kristalardan birinin (veya her ikisinin) üzerine 2-3 mm'lik küçük bir kesi yapılır. İnsizyon, anterior-superior iliak spinaya doğru (SIAS) proksimal-lateral uzanır ve aspirasyonun yörüngesi supra-asetabular alana doğru hedeflenir. Antikoagülan kaplı trokarlar iliumun iki tabakası arasında ilerletilir.^[18]



Şekil 1. Yaklaşık 45° açıyla oyuncuya takılan trokar medulla içerisine gönderilir.



Şekil 2. Yaklaşık 60 cc otolog kemik iliği gönderilen kanüllü oyuncuya kilitlenen özel şırıngayla aspire edilir.

Kemik iliği aspirasyonunun kolaylıkla yapılabileceği ve bizim de tercih ettiğimiz bir diğer bölge tibianın proksimalidir. Tuberositas tibianın 2 cm inferomedialine yapılan mini insizyon sonrasında yaklaşık 45° açıyla oyuncuya takılan trokar medulla içerisine gönderilir (Şekil 1). Özel enjektör içerisine alacağımız aspirat miktarının %20'si kadar antikoagülan sitrat dekstroz A içerir. Yaklaşık 60 cc otolog kemik iliği gönderilen kanüllü oyuncuya kilitlenen özel şırıngayla aspire edilir (Şekil 2). Özel



Şekil 3. Aspirat özel filtresinden bir kez süzülerek santrifüj cihazına aktarılacağı enjektöre nakledilir.

Tablo 1. Yaygın olarak kullanılan KİAK izolasyon sistemleri^[22]

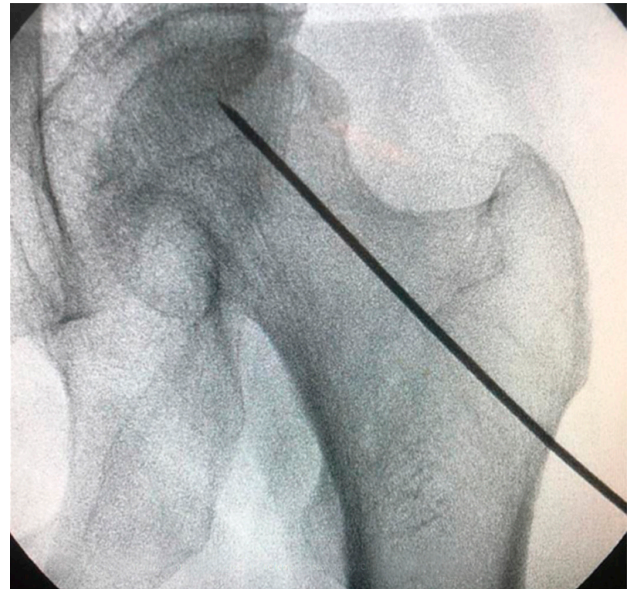
İlacın ticari (müstahzar) ismi	Antikoagülan içeren	Santrifüj tipi
Harvest SmartPrep 2 System	İzolasyon şırıngası, şırıngaya eklenen heparin ve sitrat dekstroz A ile önceden kaplanmıştır.	İlik, santrifüjlenmeden önce 200 µm filtre ile önceden filtrelenmiştir.
Biomet BioCue™	Sitrat dekstroz A	Ficoll yoğunluk gradyan santrifüj
Arteriocyte Magellan®	İzolasyon şırıngası, şırıngaya eklenen heparin ve sitrat dekstroz A ile önceden kaplanmıştır.	İlik, santrifüjlenmeden önce 200 µm filtre ile önceden filtrelenmiştir.
Marrow Cellution™	Antikoagülan gerekmez.	Santrifüj gerekmez.

KİAK, kemik iliği aspirasyon konsantrisi (BMAC, bone-marrow-aspirate-concentrate).

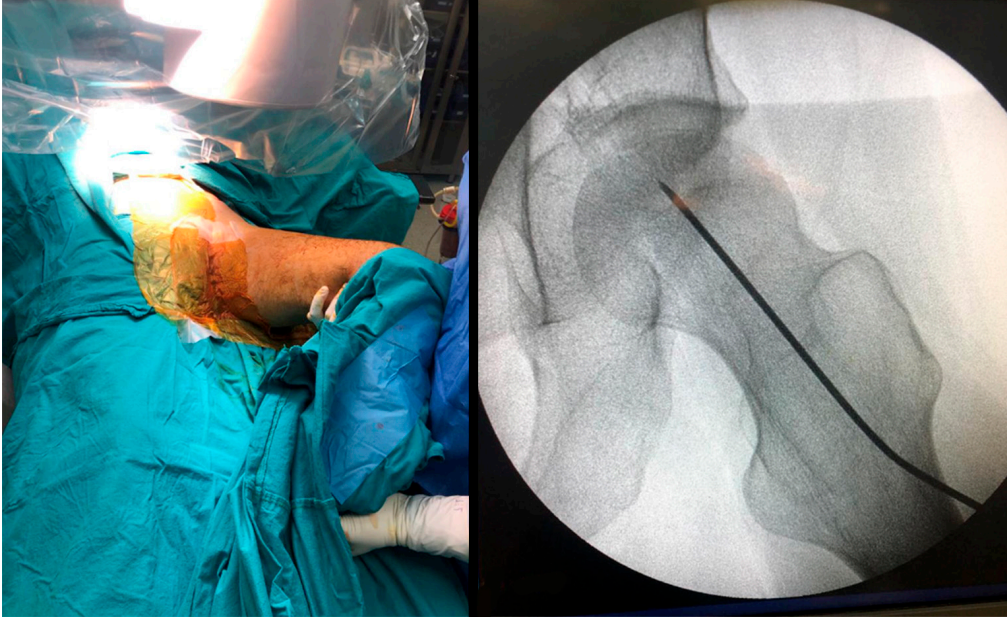
filtresinden bir kez süzülerek santrifüj makinasına aktarılır (Şekil 3). Sonrasında değişik aspirasyon sistemleri tasarımlarına göre kök hücre elde etmek üzere cihazlara aktarılır (Tablo 1).^[22]

Santrifüj makinasında yaklaşık 10 dk işlem den geçen aspirattan mevcut MKH'yi istediğimiz hacimde ve konsantrasyonda elde ediyoruz. Kemik iliği aspirasyon materyali cihaza verildikten ve MKH ayrıştırma işlemi başlarken kor dekompresyon işlemine başlanır.

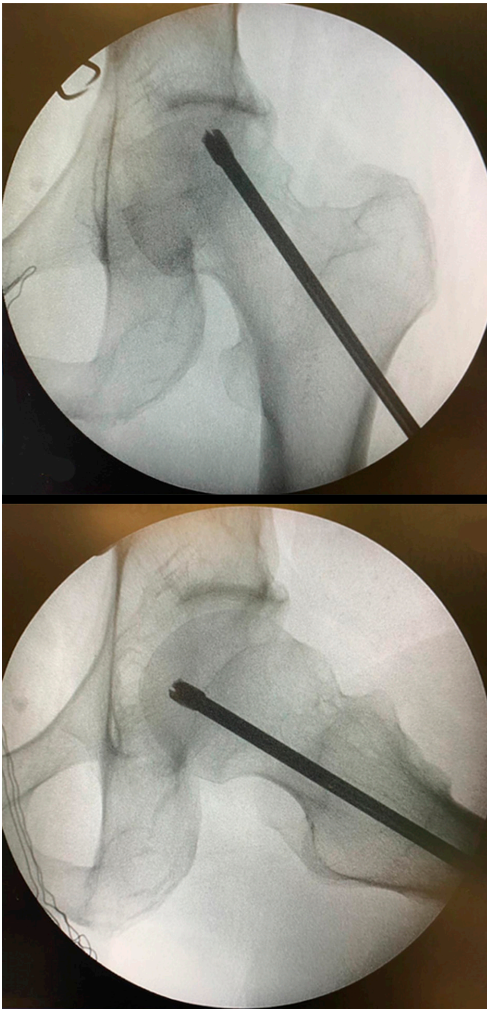
Supin yatırdığımız hastanın kalçasının altına bir yastık konulur; böylece C kollu skopinin ve kalçanın rotasyonu ile iki düzlemde görüntü almamız mümkün oluyor. Tek taraflı FBO olgularında lateral dekubitte yatırılabilir. Büyük trokanter seviyesinde 3 cm longitudinal insizyon yapılır ve subkütan yağ dokusu gerilerek fasya lata ve vastus lateralis proksimal femurun lateral korteksine ulaşılan kadar dissekte edilir.^[16] Takip eden adımda skopi kontrolü altında üzerinden oyma işlemi yapmamızı sağlayan kılavuz K-teli (Kirschner teli) skopi kontrolü altında, daha önce direkt grafi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tespit edilmiş olan osteonekrotik bölgeye gönderilir (Şekil 4).



Şekil 4. Skopi kontrolü altında K-telinin lezyon bölgesindeki AP görünümü.^[3]



Şekil 5. Kalçanın kurbağa bacak pozisyonuna alınması ve gönderilen K-telinin lateral planda da lezyon bölgesinde olup olmadığının skopi görüntüsüyle kontrolü.



Şekil 6. K-teli üzerinden AVN lezyon bölgesine oyucunun gönderilmesi.



Şekil 7. Kök hücre süspansiyonunun AVN lezyon bölgesine enjekte edilmesi.

Daha sonra dış rotasyonla lateral pozisyonda da K-telinin osteonekrotik bölgede olup olmadığı kontrol edilir (Şekil 5). Takip eden aşamada oyucu ile K-teli üzerinden oyma işlemi gerçekleştirilir (Şekil 6).

Kor dekompresyon sonrasında uzun bir spinal iğne veya biyopsilerde kullandığımız trokar rehberliğinde skopi kontrolü altında kök hücre içeren süspansiyon enjekte edilir (Şekil 7).

KAYNAKLAR

1. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015;6(8):590–601. [Crossref](#)
2. Mont MA, Zywiell MG, Marker DR, McGrath MS, Delanois RE. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(12):2165–70. [Crossref](#)
3. Plancher K, Razi A. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 1997;28(3):461–77. [Crossref](#)
4. Mont M, Cherian J, Sierra R, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? A ten-year update. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(19):1604–27. [Crossref](#)
5. Steinert AF, Rackwitz L, Gilbert F, Nöth U, Tuan RS. Concise review: the clinical application of mesenchymal stem cells for musculoskeletal regeneration: current status and perspectives. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(3):237–47. [Crossref](#)
6. Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D. Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol* 2003;30(2):348–51. <https://www.jrheum.org/content/30/2/348.long>
7. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:14–23. [Crossref](#)
8. Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, Mortazavi SMJ, Farzan M. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *J Arthroplasty* 2015;30(9):11–5. [Crossref](#)
9. Daltro GC, Fortuna V, de Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, Freire SM, Borojevic R. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:110. [Crossref](#)
10. Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *J Arthroplasty* 2012;27(5):679–86. [Crossref](#)
11. Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, Liu B, Yu X. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone* 2012;50(1):325–330. [Crossref](#)
12. Kristjánsson B, Honsawek S. Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis. *Stem Cells Int* 2014;2014:194318. [Crossref](#)
13. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(10):584–594. [Crossref](#)
14. Kebe C, Suzuki K. Mesenchymal stem cells for regenerative therapy: optimization of cell therapy protocols. *Biomed Res Int* 2014;2014:951512. [Crossref](#)
15. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Terrell AM, Seshadri P, Nam UH, Meldrum DR. High passage number of stem cells adversely affects stem cell activation and myocardial protection. *Shock* 2006;26(6):575–80. [Crossref](#)
16. D’Ambrosi R, Biancardi E, Massari G, Ragone V, Facchini RM. Survival Analysis after Core Decompression in Association with Platelet-Rich Plasma, Mesenchymal Stem Cells, and Synthetic Bone Graft in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. *Joints* 2018;6(1):16–22. [Crossref](#)
17. 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](#)
18. Talathi NS, Kamath AF. Autologous stem cell implantation with core decompression for avascular necrosis of the femoral head. *J Clin Orthop Trauma* 2018;9(4):349–52. [Crossref](#)
19. Kang JS, Suh YJ, Moon KH, Park JS, Roh TH, Park MH, Ryu DJ. Clinical efficiency of bone marrow mesenchymal stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head: a matched pair control study with simple core decompression. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):274. [Crossref](#)
20. Hegde V, Shonuga O, Ellis S, Fragomen A, Kennedy J, Kudryashov V, Lane JM. A prospective comparison of 3 approved systems for autologous bone marrow concentration demonstrated nonequivalency in progenitor cell number and concentration. *J Orthop Trauma* 2014;28(10):591–8. [Crossref](#)
21. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O’Connor MI. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2017;45(1):82–90. [Crossref](#)
22. Neubauer M, Jeyakumar V, Muellner T, Nehrer S. Bone-marrow-aspirate-concentrate for chondral defects: surgical techniques, clinical applications and basic science. *Ann Joint* 2018;3. [Crossref](#)