



Kemik iliği stimülasyonu: Mikrokirik ve nanokirik

Bone marrow stimulation: Microfracture and nanofracture

Göksel Dikmen, Kayahan Karaytuğ, Vahit Emre Özden

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maslak Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Kemik iliği stimülasyon teknikleri izole kırıkta lezyonlarında kısa dönemde iyi sonuçlar vermesiyle hâlen popülerliğini korumaktadır. Uzun dönemde sonuçların kötüye gitmesi ve fonksiyonel sonuçlardaki gerileme, tedavinin temel olarak uygulandığı alan olan subkondral kemik mikromimarisinin değiştirilmesi veya potansiyel kötüleşmesi neticesinde osteoartrit ilerlemesiyle açıklanabilir. Endikasyonları yazarlar arasında hâlen farklılıklar göstermektedir. Ek rejeneratif tedavi yöntemleri (hyalüronik asit, trombosit zengin plazma, kemik iliği aspiratı konsantresi ve adipöz doku kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulaması) ve yeniden doğuş olarak isimlendirilen nanokirik tekniği için hâlen yeterli sayıda prospektif karşılaştırmalı çalışmanın olmaması literatürde kanıt düzeylerinin düşük seviyede kalmasına sebep olmaktadır.

Anahtar sözcükler: mikrokirik; nanokirik; subkondral kemik; kemik iliği stimülasyonu

Bone marrow stimulation techniques still maintain their popularity for isolated cartilage lesions due to good to excellent short-term clinical results. Long-term deterioration in outcome and decline in functional outcomes can perhaps be explained by alteration or potential deterioration of the subchondral bone micro-architecture which is the main treatment area or further progression of osteoarthritis. Indications still differ among authors. Additional regenerative treatment methods (such as hyaluronate, platelet-rich plasma, bone marrow aspiration concentrate, and adipose tissue-derived stem cells) have not been supported with sufficient prospective comparative studies. The nanofracture technique is called a rebirth of the bone marrow stimulation technique, however the level of evidence is still low.

Key words: microfracture; nanofracture; subchondral bone; bone marrow stimulation.

Hyalin kırıkta sinovyal eklemlerin temel yapı taşıdır ve eklem fonksiyonlarının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Kırıkta defektlerinin doğal seyriyle tedavi tekniklerinin yönetimi hâlen araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır. Bunun en önemli sebebi eklem kırıktağının yüzey tabakasının sınırlı kan dolaşımıyla yetersiz mitotik aktivitesi ve progenitor hücre içeriği dolayısıyla iyileşme kapasitesinin sınırlı olmasıdır.^[1] Kırıkta hasarlanmayı takiben eklemde şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi ilerleyici semptomlar dejeneratif artrit sonuçlanabilmektedir.^[2,3]

Artroplasti uygulamasının geciktirilmesi veya engellenmesi için kırıkta lezyonlarının kurtarıcı tedavi stratejileri; kırıktağın ve subkondral kemiğin doğal iyileşme kapasitesinin artırılması, defekt alanına hücre, doku veya sentetik materyal implantasyonu ve defekte oste-

okondral otogreft veya allogreft yerleştirilmesi şeklinde gruplandırılabilir.^[4]

Mikrokirik, tam kat kırıkta lezyonlarında düşük maliyetli olması, kolay uygulanması ve özellikle genç hasta grubunda gösterilmiş olumlu sonuçlarıyla kemik iliği stimülasyon teknikleri içerisinde temel cerrahi yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Tarihsel gelişimde debridman, abrazyon artroplastisi, subkondral drilleme de diğer tedavi yöntemleridir.^[5] Son yıllarda nanokirik olarak isimlendirilen daha küçük çaplı fakat daha fazla sayıda subkondral delik oluşturma kapasitesine sahip subkondral kemik içerisinde daha derine inebilen yeni delme tekniği de bu tedaviler arasında yerini almıştır.^[6]

Hyalin kırıktağın avasküler yapısı ve kondrositlerin matrisi içerisinde gömülü olması nedeniyle kırıkta hasarında klasik enflamatuvar süreç ve hücre göçü ger-

İletişim / Contact: Göksel Dikmen • E-posta / E-mail: goksel.dikmen@acibadem.edu.tr

ORCID iD: Göksel Dikmen, 0000-0001-6891-3488 • Kayahan Karaytuğ, 0000-0002-8138-8232 • Vahit Emre Özden, 0000-0003-1082-4882

Geliş / Received: 16 Mayıs 2022 • **Revizyon / Revised:** 4 Ağustos 2022 • **Kabul / Accepted:** 5 Ağustos 2022

çekleşmemektedir. Yüzeysel kırıkta lezyonlarında kendiliğinden iyileşme bu sebeplerden ötürü beklenmemektedir.^[4] Tam kat kırıkta yaranlanması sonrasında doğal iyileşme süreci gerçekleşebilir. Kemik iliği stimülasyonu tekniğinin, hem vasküler destek sağlaması hem de osteokondrojenik potansiyeli olan farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerin göçüyle hasarlanmış bölgede doğal kırıkta iyileşmesine yardımcı olabildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[3,4]

Kemik iliği stimülasyon tekniğiyle kırıkta tamiri ilk defa Pridie tarafından 1950'li yıllarda Kirschner (K) teli ile subkondral kemikte kanama olarak tanımlanmıştır.^[7] Pridie'nin tekniğini takiben 1970'lerde Lanny Johnson artroskopik yüzeysel abrazyon artroplasti ile osteoartrit dizlerde iyileşmeyi uyarabileceğini gösterdi.^[8] Artroskopik abrazyon artroplasti ile açık tekniğe kıyasla daha hızlı ameliyat sonrası rehabilitasyona ulaşıldığını da vurguladı.^[8] Fakat, Bert ve Rand'ın abrazyon artroplasti ile ilgili yayınladıkları çalışmalarda tek başına debridmanın osteoartrit hastaları için faydasız olduğunu bildirmesinden sonra bu teknik popüleritesini kaybetti.^[9,10] Diğer taraftan, son yıllarda Sansone ve ark.'nın yaptığı ortalama 20 yıl takipli, görece genç hastalarda ve küçük çaplı lezyonlarda (<4 cm²) uygulanan abrazyon artroplasti sonrası sağ kalımın %89,5 olduğunu bildiren çalışma bu tekniğin tekrar geçirdiğini göstermektedir.^[11]

Artroskopik abrazyon artroplasti tekniğini takiben Steadman'ın 1990'ların başında tanıttığı mikrokırık yöntemi hâlen bazı yazarlara göre kemik iliği stimülasyon teknikleri arasında altın standart olarak değerlendirilmektedir.^[5] Bazı randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde mikrokırık yönteminin klinik iyileşme açısından yetersiz olduğu belirtilmesine rağmen, hâlen altın standart olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunan yayınlar da mevcuttur.^[12,13]

Subkondral kemikte kullanılan delici enstrümanların mekanik farklılıklarının olması subkondral kemik mimarisi için farklı yanıtlar oluşturabilir. Bir mm çaplı K teli ile yapılan delme işlemi sekonder mikrokırık olarak isimlendirilmiştir. 1 mm çaplı tünellerin mikrokırığa kıyasla subkondral kist ve lezyon içinde kist oluşmasına karşı koruyucu olabileceği gösterildi.^[14,15] Klasik yöntemle yapılan mikrokırık işleminde subkondral kemikte daha fazla sıkışma-ezilme (*compaction*) olduğu, kırılan subkondral kemik adacıklarının kemik iliği kanallarını kapatabileceği ve kök hücrelerin defekt yüzeyine göçünü inhibe edebileceği gösterilmiştir.^[16] Chen ve ark. subkondral kemikte daha standardize ve derin (6 mm kadar) kanalların açılması ile defekt sahasında daha iyi bir dolun oluşturulabileceğini

ve daha fazla hyalin kırıkta karakterinde tamir dokusu özelliğine ulaşabileceğini bildirmiştir.^[17]

Mikrokırık yönteminde uzun dönem sonuçların değişkenlik göstermesine dair şüphelenilen en önemli faktörler defekt sahasında oluşan pıhtının stabilitesinin yetersizliği, uzun dönemde canlılığını koruyamaması, fibrokırıkta rejeneratın devamlılığının zayıf olmasıdır. Fibrokırıkta hyalin kırıktağın içerisindeki doğal tip II kollajenden yoksundur.^[18] Fibrokırıkta tekrarlayan yüklenmeler ve yüksek stres altında daha düşük kapasiteyle yanıt verir. Bu sebeple mikrokırık tedavisi sonrasında uzun dönem sonuçlarda farklılıklar mevcuttur.^[18] Halen mikrokırık için delik çapı, perforasyonun derinliği, delikler arası mesafe ve boşluk miktarı gibi parametreler standardize edilememiştir. Ayrıca, mikrokırık için kullanılan el aletleri birbirinden farklılıklar gösterebilmektedir.

Subkondral kemiğin kırıkta iyileşme potansiyeli ve sürecindeki öneminin daha iyi ortaya konulmasıyla kanal formasyonu, derinlik, hücre gereksinimi, oluşan kırıktağın miktar ve kalitesi gibi yeni araştırma alanları açılmıştır. Bu çalışmaların da ana çıkış noktası standart tedavi yönteminin oluşturulması yanında mikrokırık tedavi ile eklem içi osteofit, subkondral kist ve subkondral kemik tabanın zayıflaması gibi ilişkili komplikasyonların azaltılmasıdır. Mikrokırık tedavisine ek olarak eklem içi trombositten zengin plazma (*platelet-rich plasma*, PRP), kemik iliği aspirat konsantrasyonu (*bone marrow aspiration concentrate*, BMAC) ve yağ dokusu kaynaklı kök hücre uygulaması (*adipose tissue-derived stem cells*, ASCs) gibi tedaviler gündeme gelmiştir. Ayrıca, kemik iliği stimülasyonunun ek yöntemlerle birlikte nanokırık tekniği olarak uygulanması kimi yazarlara göre yeniden doğuş olarak da anılmaktadır.

ENDİKASYONLAR VE KONTRENDİKASYONLAR

Mikrokırık tekniği, semptomatik evre 3-4 kırıkta lezyonlarında ve genç hastalarda (<40 yaş altında) güvenle uygulanabilir. Güncel olarak femur kondilerinde ve troklea bölgesinde devamlılığı olan fokal küçük kırıkta lezyonlarında (<2-3 cm²) uygulanması önerilmektedir.^[12] Mikrokırık tedavi yönteminin diffüz, büyük (>4 cm²) veya bipolar eklem kırıkta lezyonları ile patella lezyonlarında kullanımından kaçınılması gerekmektedir.^[19] Bunların yanı sıra, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) subkondral kemik ödemi veya osteonekroz gibi önemli derecede subkondral kemik değişiklikleri varsa mikrokırıktan kaçınılmalıdır.

CERRAHİ TEKNİK

Kıkırdak Lezyon Bölgesinin Hazırlanması

Cerrahi teknik ilk olarak tam kat kıkırdak lezyonun değerlendirilmesi ve debrimanı ile başlar. Kıkırdak debridmanında açılı küretler ve açık uçlu oval küretler kullanılarak lezyonun üzerindeki ve kenarlarındaki stabil olmayan bozuk kıkırdakların temizlenmesi şeklindedir. Sağlıklı stabil kıkırdak kenarlarının ortaya konulmasıyla dikey aksta stabil kıkırdağa ulaşılması mikrokirik işlemi sonrasında oluşacak pıhtının sağlamlığı ve subkondral kemiğe açılacak kanallardan gelecek progenitor hücrelerin tutunması için önemlidir. Subkondral kemik debride edilirken agresif olunmamasına dikkat edilmelidir. Kalsifiye kıkırdak tabakanın küret yardımıyla nazikçe alınması besin difüzyonu ve pıhtının tabana yapışmasında rol oynar.

Mikrokirik Prosedürü ve Kemik İliğinin Drillenmesi Yoluyla Stimülasyonu

Artroskopik el aleti kullanılarak subkondral kemiğe geleneksel olarak 2,5 mm genişliğinde ve 2 mm derinlikte çoklu delikler açılır. Deliklerin açılması esnasında lezyonun kenarlarından başlanarak merkezine doğru ilerlenmelidir. Deliklerin arasında en az 3 mm bırakılması, deliklerin birleşmemesi subkondral mikro-mimarının bozulmaması için önemlidir. Mikrokirik işlemi sonrasında artroskopik sıvı akışı kesildiğinde açılan kanallardan gelen yağ damlacıkları ve kanamanın görülmesi istenilen derinliğe ulaşıldığının önemli göstergesidir. Aynı kanal üzerinde tekrarlanan delme işlemi daha derine ulaşılmasını sağlayabilir fakat deliklerin birleşmesinden kaçılması önemlidir. Patella lezyonlarında uygulanması için özel açılı el aleti kullanılması ve uygulanırken karşı kuvvet ile patellanın stabilize edilmesi gerekmektedir.

KOMPLİKASYONLAR

Mikrokirik ve drilleme sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyon sekonder ossifikasyon merkezinin aktivasyonu sonrası oluşan lezyon içi osteofitlerdir. Lezyon içi osteofitler, lezyon sahasındaki iyileşmenin progresyonunu olumsuz etkiler, *de novo* fibrokirkirk oluşumunu ve histolojik organizasyonu bozar.^[20] Cole ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ameliyat sonrasında altı ay sonunda %54 oranında osteofit gelişimi tespit edilmiş ve 12. ayda ise bu oranın yaklaşık olarak %70'e vardığı bildirilmiştir.^[21] Ayrıca subkondral penetrasyonun subkondral kemik plağı altındaki mimari üzerine olumsuz etkileri kemik mineral dansitesinin azalması ve spongioza trabeküllerinin incelmeye şeklidir. Aşırı ve uygunsuz mikrokirik/drilleme sonrasında subkondral kemik mikro-mimarisinin değişimi

ve lezyon içi osteofit oluşumu bütün osteokondral ünitenin zayıflamasına sebep olabilir.^[22]

Mikrokirik sonrasında kemik kisti oluşumu ise %33 hastada bildirilmiştir.^[12] Ayrıca Beck ve ark. mikrokirik veya mikrokirik augmentasyonu yapılan koyunlarda 13. haftada %42 ve 26 oranında kistik formasyon tespit etmişlerdir.^[23] Subkondral kist oluşumu için sinovyal sıvının eklem içerisinden difüzyonu veya lokal sinovyal sıvı basıncının artması ile sitokin aracılığında aktiflenen osteoklast kontrollü kemik rezorpsiyonu etkili olabilir.^[22,23]

KLİNİK SONUÇLAR

Mikrokirik tekniğinin sonuçları değişkenlik göstermektedir. Çoğu çalışmada erken dönem (<24 ay) sonuçlar kıkırdak lezyonun etiyolojik faktöründen bağımsız olarak çok iyi olarak değerlendirilmiştir.^[4,24,25] Fakat, bu çalışmaların çoğu vaka serisi şeklinde kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmayan çalışmalardır. Üç bin yüz yirmi iki hastanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede mikrokirik sonrası ilk 24 ayda %75-100 arasında diz fonksiyonel skorlarının iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mikrokirik uygulanan hastalarda iki yıldan sonra uzun dönemde başarı oranı %47-80 arasında bildirilmiştir.^[12] Steinwachs ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise ileri yaşlı hastalarda ve 2,5 cm² üzerindeki defektlerde hastaların klinik fonksiyon skorlarının düşüşe geçtiği dönem ameliyat sonrası 18. ay olarak raporlanmıştır.^[4]

Yüksek aktivite ve atletik performans sergileyen hastalarda da uzun dönem sonuçların suboptimal seviyede kaldığı bildirilmiştir.^[25] Steadman ilk çalışmalarında kayak sporu yapan profesyonel atletlerde iki yıllık takip sonunda %95 spora dönüş ve Tegner aktivite skorunda yükselme ile başarılı sonuçlar bildirmiştir.^[26] Tam tersine, Gobbi ve ark.'nın atletlerde yaptığı bir çalışmada ise iki yıl sonunda %80 atletin spor aktivitesinin progresif olarak gerilediği saptanmıştır.^[24] Scillia ve ark. spora dönüşün mikrokirik uygulanan elit futbolcularda sadece kondroplasti uygulanan oyunculara göre 4,4 kat daha az olduğunu yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir.^[27] Mikrokirik uygulanan ulusal basketbol oyuncularının daha az oyun süreleri aldıkları, oyun etki oranlarının düştüğü ve daha az sayı attıklarını gösteren analiz çalışmaları mevcuttur. Mikrokirik uygulanan NBA oyuncularının %21'i profesyonel olarak spora geri dönememiştir.^[28]

Uzun dönemde mikrokirik ve diğer kıkırdak tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada ise 40 yaş altında ortalama 37,1 ay takipli genç aktif atletlerde osteokondral otogreft transplantasyonunun

(*Osteochondral autograft transplantation*, OAT) mikrokırık yöntemine anlamlı olarak üstün olduğu bildirilmiştir; sadece mikrokırık uygulanan oyuncularında yaralanma öncesi seviyede spora dönüşün %52 oranında başarılabildiği bildirilmiştir.^[29] Mikrokırık ve OAT tekniklerini karşılaştıran 10 yıllık takipli diğer bir çalışmada ise ameliyat sonrası uluslararası kıkırdak tamir cemiyeti (*International Cartilage Repair Society*, ICRS) skorlarında OAT anlamlı olarak üstün tespit edilmiştir.^[30] Ototolog kondrosit implantasyonu (*Autologous chondrocyte implantation*, ACI) veya OAT spora dönüşte mikrokırık yönteminde üstün bulan sistematik derlemeler çalışmaları mevcuttur.^[31]

Mithoefter ve ark., mikrokırık sonuçlarını etkileyebilecek ameliyat öncesi risk faktörleri ve demografik faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında defekt büyüklüğü <4 cm² olmasının en önemli faktör olduğunu vurgulamışlardır.^[12] Vücut kitle indeksi (VKİ) ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçlarla korelasyon göstermektedir. Ayrıca, ameliyat yaşı en sık ilişkili faktörlerden biri olarak tespit edilmiş ve genç yaşlarda başarı şansının yüksek olduğu değerlendirilmiştir.^[12]

MİKROKIRIK TEKNİĞİNE EK OLARAK UYGULANAN REJENERATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Mikrokırık tedavisine ek olarak uygulanan HA enjeksiyonu ile ICRC skorlarında daha etkin düzelme, iyileşen kıkırdağın kaba dış görünümü ve histolojik olarak anlamlı düzelme bildirilse de karşıt sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[32] Randomize kontrollü olarak yürütülen, talar kıkırdak lezyonu tanısı ile tedavi edilmiş 57 hastanın sonuçlarını inceleyen bir çalışmada mikrokırık sonrasında HA enjeksiyonları uygulanan hastalarda fonksiyonel sonuçların sadece mikrokırığa göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.^[33] Shang ve ark. da talar lezyonlarda dokuz aylık takipte mikrokırık+HA enjeksiyonu ile benzer sonuçlar bildirmişlerdir.^[34]

Mikrokırık tedavisine ek olarak PRP uygulaması ise daha farklı sonuçlar ile literatürde karmaşa yaratmaktadır. Diz mikrokırık tedavisine ek olarak PRP uygulaması ile klasik mikrokırık uygulanan hastaları karşılaştıran prospektif kohort çalışmasında uluslararası diz dokümantasyon komitesi (*International knee documentation committee*, IKDC) skorları, ağrı ve kısa form-36 (*short form-36*, SF-36) skorlarında 3, 6, 12 ve 24. aylarda anlamlı farklılık tespit edilmiştir.^[35] Manunta ve ark. ise yaptıkları *level II* randomize çalışmada mikrokırığa PRP eklenmesinin IKDC ve ağrı skorlarında klasik yöntemle göre üstünlüğü olmadığını raporlamışlardır.^[36] Guney ve ark. ise talus mikrokırık yöntemine ek PRP uygulaması ile ortalama 1, 6 ve 12 aylık takiplerde daha iyi *American Orthopedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) skorları ve ağrı skorları elde ettiklerini

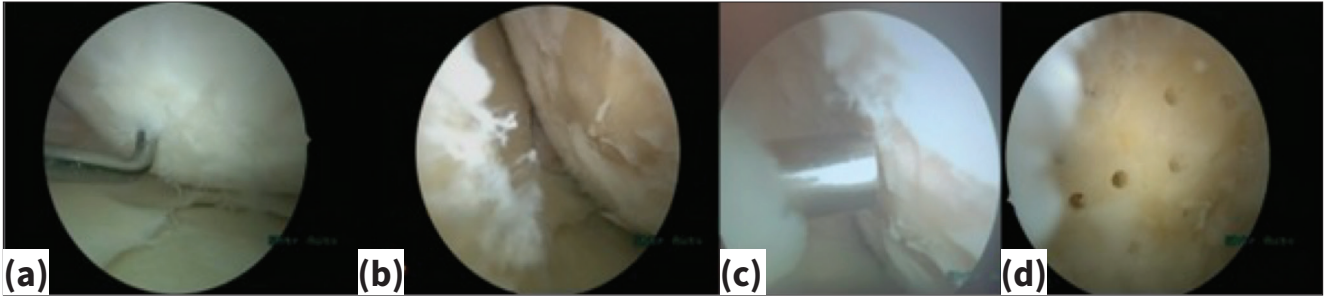
bildirmişlerdir.^[37] Trombositten zengin plazma hazırlanmasında farklı sistemlerin kullanılması, farklı konsantrasyonlar elde edilmesi diğer bir olumsuz faktördür. Ayrıca, PRP ile birlikte yüksek konsantrasyonda beyaz kan hücreleri (lökosit zengin) veya kırmızı kan hücreleri ile enflamatuvar ajanların üretilmesi sinovyal hücre ölümü ve kıkırdak matrisin bozulmasına sebep olabilir.^[38,39]

Klasik mikrokırık tedavi yöntemine BMAC uygulamasının eklenmesi temel bilimlere dayalı hayvan çalışmalarında umut vadeden seviyelerdedir. Fortier ve ark. 12 yetişkin at üzerinde yaptıkları çalışmada troklea tam kat kıkırdak defektlerinde BMAC tedavisinin klasik mikrokırık yöntemine eklenmesini radyolojik ve histolojik olarak değerlendirmişler ve sekiz aylık takipte defekt doluluk oranı, sağlam kıkırdak ve tamir dokusu arası integrasyonun BMAC uygulanan atlarda anlamlı olarak üstün olduğunu tespit etmişlerdir.^[40] Gobbi ve ark.'nın yaptığı iki yıl takipli klinik çalışmada diz tam kat kıkırdak defektlerinde mikrokırık ve HA-temelli skafold-BMAC uygulamasını karşılaştırmıştır. Normal IKDC objektif skoru HA-BMAC grubunda %100 iken mikrokırık grubunda %64 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada beşinci yılda ise IKDC skorları mikrokırık ile karşılaştırıldıklarında anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir.^[41] Benzer sonuçlar talus kıkırdak lezyonlarında da bildirilmiş, MRG gözlem kıkırdak iyileşme skoru (MOCART) BMAC uygulanan hastalarda klasik yöntemle göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.^[42]

Yağ dokusundan üretilen mezenkimal kök hücre uygulamalarını klasik mikrokırık yöntemiyle karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Kim ve ark. klasik mikrokırık yöntemine yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre eklenmesinin 12 aylık takipte daha iyi AOFAS skorlarıyla daha iyi ICRC kıkırdak defekt sınıflarına ulaştıklarını bildirmişlerdir.^[43] Koh ve ark. femur medial kondil kıkırdak defektlerinde uyguladıkları mikrokırık tedavisine ek ASCs tekniğini klasik mikrokırık ile karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada ortalama 27,4 ayda KOSS ağrı ve semptom alt skorlarında ASCs grubunda anlamlı düzeyde yükseklik tespit etmişlerdir.^[44] Fakat aktivite seviyesi, spor ve yaşam kalitesi alt skorlarında klasik yöntemle göre üstünlük gösterememişlerdir.

NANOKIRIK

Nanokırık, klasik mikrokırık yöntemindeki görece yeterli yetersizlikler düşünülerek tasarlanmış yeni bir yöntemdir. Nanokırık tekniğinde defekt bölgesine erişimi kolaylaştırmak için 15° açılı uca sahip kanül bulunmaktadır. Subkondral kemik perforasyonları, kanül içinden geçen 1 mm çapında iğne (nitinol tel) ile gerçekleştirilir (Şekil 1). Kanül içerisindeki iğne çıkarılarak daha derin subkondral bölgelere ulaşılması (9 mm varan derinlik) ve



Şekil 1.a-d. 44 yaşında kadın hastada dizilim problemi nedeniyle yüksek tibial osteotomi uygulamasıyla eş zamanlı yapılan artroskopide medial femoral kondilin yük taşıyan yüzeyinde stabil olmayan <math>< 2 \text{ cm}^2</math> kıkırdak lezyonu (a), lezyon alanına artroskopik debridman uygulanması (b), debridman sonrasında nanokirik yöntemi ile kemik iliği stimülasyonu (c) ve subkondral kemiğe açılmış deliklerin nihai görünümü (d).

daha standart silindirik şekilde perforasyon oluşturması amaçlanmıştır.^[6] Optimal subkondral kemik perforasyon derinliği yazarlar arasında farklılık göstermektedir. Fakat 9 mm'den daha uzun penetrasyonlarda iğnenin daha yüksek kırılma riskine sahip olduğu unutulmamalıdır.^[16] Chen ve ark. penetrasyon derinliğinin en az 6 mm olması gerektiğini vurgulamışlardır. Ayrıca yazarlar derinlik arttıkça fibrokıkırdak rejenerat içindeki tip II kollajen oranının da arttığını bildirmişlerdir.^[17] Klasik mikrokirik ve nanokirik yöntemini karşılaştıran bir hayvan çalışmasında Zedde ve ark. subkondral kemik mikro-mimarisi ve trabeküler yapıların nanokirik yönteminde daha iyi korunduğunu göstermişlerdir.^[45]

Nanokirikta endikasyonlar ve tedavi başarısını arttıran kriterler yaş, semptom süresi, lezyon çapı, lezyon derinliği, VKI, ameliyat öncesi aktivite düzeyi (tegner skoru), mekanik aks dizilimi, eklem stabilitesi ve menisküs patolojileri olarak belirlenmiştir. Rehabilitasyon gerekliliklerini yerine getirmekte isteksiz veya uyumsuz hasta, karşı bacağına yük vermekte engel olan patolojisi olan hastalar, kısmi kalınlıkta defektler, yaygın eklem dejenerasyonları ve çift taraflı öpüşen kıkırdak lezyonları nanokirik için genel kontrendikasyonlar olarak sıralanabilir.^[6]

Nanokirik uygulamasını diğer güncel tedaviler ile karşılaştıran çalışmalar daha başlangıç aşamasındadır. Tahta ve ark. talus osteokondral defektlerinde kıkırdak çatı implantıyla birlikte klasik mikrokirik veya nanokirik uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmada benzer klinik sonuçlar bildirmiştir.^[46] Nanokirik yönteminin de mikrokirik yöntemi gibi kullanımının yaygınlaşması için karşılaştırmalı klinik ve temel bilim çalışmaları ile kanıt düzeyinin artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dowthwaite GP, Bishop JC, Redman SN, Khan IM, Rooney P, Evans DJ, et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J Cell Sci* 2004;117(6):889-97. **Crossref**

2. 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. **Crossref**
3. Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004;32(1):211-5. **Crossref**
4. Steinwachs M, Guggi T, Kreuz P. Marrow stimulation techniques. *Injury* 2008;39(1):26-31. **Crossref**
5. Steadman JR, Karas SG, Schlegel TF. The Microfracture technique in the treatment of. *J Knee Surg* 2003;16(2):83-6.
6. Benthien JP, Behrens P. Reviewing subchondral cartilage surgery: Considerations for standardised and outcome predictable cartilage remodelling. *Int Orthop* 2013;37(11):2139-45. **Crossref**
7. Madry H, Gao L, Eichler H, Orth P, Cucchiari M. Bone marrow aspirate concentrate-enhanced marrow stimulation of chondral defects. *Stem Cells Int* 2017;2017. **Crossref**
8. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: Present status. *Arthroscopy* 1986;2(1):54-69. **Crossref**
9. Rand JA. Role of arthroscopy in osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 1991;7(4):358-63. **Crossref**
10. Bert JM. Abandoning microfracture of the knee: Has the time come? *Arthroscopy* 2015;31(3):501-5. **Crossref**
11. Sansone V, de Girolamo L, Pascale W, Melato M, Pascale V. Long-term results of abrasion arthroplasty for full-thickness cartilage lesions of the medial femoral condyle. *Arthroscopy* 2015;31(3):396-403. **Crossref**
12. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med* 2009;37(10):2053-63. **Crossref**
13. Erggelet C, Vavken P. Microfracture for the treatment of cartilage defects in the knee joint-a golden standard? *JCOT* 2016;7(3):145-52. **Crossref**
14. Eldracher M, Orth P, Cucchiari M, Pape D, Madry H. Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. *Am J Sports Med* 2014;42(11):2741-50. **Crossref**

15. Gianakos AL, Yasui Y, Fraser EJ, Ross KA, Prado MP, Fortier LA, et al. The effect of different bone marrow stimulation techniques on human talar subchondral bone: A micro-computed tomography evaluation. *Arthroscopy* 2016;32(10):2110-7. **Crossref**
16. Chen H, Sun J, Hoemann CD, Lascau-Coman V, Ouyang W, McKee MD, et al. Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. *J Orthop* 2009;27(11):1432-8. **Crossref**
17. Chen H, Hoemann CD, Sun J, Chevrier A, McKee MD, Shive MS, et al. Depth of subchondral perforation influences the outcome of bone marrow stimulation cartilage repair. *J Orthop* 2011;29(8):1178-84. **Crossref**
18. Lee YHD, Suzer F, Thermann H. Autologous matrix-induced chondrogenesis in the knee: A review. *CARTILAGE* 2014;5(3):145-53. **Crossref**
19. Kreuz P, Steinwachs M, Erggelet C, Krause S, Konrad G, Uhl M, et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthr Cartil* 2006;14(11):1119-25. **Crossref**
20. Demange MK, Minas T, von Keudell A, Sodha S, Bryant T, Gomoll AH. Intralesional osteophyte regrowth following autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation technique. *CARTILAGE* 2017;8(2):131-8. **Crossref**
21. Cole BJ, Farr J, Winalski C, Hosea T, Richmond J, Mandelbaum B, et al. Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: A prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011;39(6):1170-9. **Crossref**
22. Orth P, Goebel L, Wolfram U, Ong MF, Gräber S, Kohn D, et al. Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: Analysis in a large animal model at 6 months. *Am J Sports Med* 2012;40(4):828-36. **Crossref**
23. Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH. Treatment of articular cartilage defects with microfracture and autologous matrix-induced chondrogenesis leads to extensive subchondral bone cyst formation in a sheep model. *Am J Sports Med* 2016;44(10):2629-43. **Crossref**
24. Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13(3):213-21. **Crossref**
25. Steadman JR, Hanson CM, Briggs KK, Matheny LM, James EW, Guillet A. Outcomes after knee microfracture of chondral defects in alpine ski racers. *J Knee Surg* 2014;27(05):407-10. **Crossref**
26. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: Average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003;19(5):477-84. **Crossref**
27. Scillia AJ, Aune KT, Andrachuk JS, Cain EL, Dugas JR, Fleisig GS, et al. Return to play after chondroplasty of the knee in National Football League athletes. *Am J Sports Med* 2015;43(3):663-8. **Crossref**
28. Cerynik DL, Lewullis GE, Joves BC, Palmer MP, Tom JA. Outcomes of microfracture in professional basketball players. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17(9):1135-9. **Crossref**
29. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevičius E, Toliušis V, Bernotavičius G, et al. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005;21(9):1066-75. **Crossref**
30. Gudas R, Gudaitė A, Pocius A, Gudienė A, Čekanauskas E, Monastyreckienė E, et al. Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *Am J Sports Med* 2012;40(11):2499-508. **Crossref**
31. Harris JD, Brophy RH, Siston RA, Flanigan DC. Treatment of chondral defects in the athlete's knee. *Arthroscopy* 2010;26(6):841-52. **Crossref**
32. Strauss EJ, Barker JU, Kercher JS, Cole BJ, Mithoefer K. Augmentation strategies following the microfracture technique for repair of focal chondral defects. *CARTILAGE* 2010;1(2):145-52. **Crossref**
33. Doral M, Bilge O, Batmaz G, Donmez G, Turhan E, Demirel M, et al. Treatment of osteochondral lesions of the talus with microfracture technique and postoperative hyaluronan injection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(7):1398-403. **Crossref**
34. Shang X-L, Tao H-Y, Chen S-Y, Li Y-X, Hua Y-H. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(4):1243-9. **Crossref**
35. Mancò A, Goderecci R, Rughetti A, De Giorgi S, Necozone S, Bernardi A, et al. Microfracture versus microfracture and platelet-rich plasma: Arthroscopic treatment of knee chondral lesions. A two-year follow-up study. *Joints* 2016;4(03):142-7. **Crossref**
36. Manunta AF, Manconi A. The treatment of chondral lesions of the knee with the microfracture technique and platelet-rich plasma. *Joints* 2013;1(04):167-70. **Crossref**
37. Guney A, Akar M, Karaman I, Oner M, Guney B. Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(8):2384-9. **Crossref**
38. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2011;39(2):266-71. **Crossref**
39. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synovocytes: Implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med* 2014;42(5):1204-10. **Crossref**

40. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, Schnabel LV, Foo LF, Chong LR, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *JBJS* 2010;92(10):1927-37. [Crossref](#)
41. 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](#)
42. Hannon CP, Ross KA, Murawski CD, Deyer TW, Smyth NA, Hogan MV, et al. Arthroscopic bone marrow stimulation and concentrated bone marrow aspirate for osteochondral lesions of the talus: a case-control study of functional and magnetic resonance observation of cartilage repair tissue outcomes. *Arthroscopy* 2016;32(2):339-47. [Crossref](#)
43. Kim YS, Koh YG. Injection of mesenchymal stem cells as a supplementary strategy of marrow stimulation improves cartilage regeneration after lateral sliding calcaneal osteotomy for varus ankle osteoarthritis: Clinical and second-look arthroscopic results. *Arthroscopy* 2016;32(5):878-89. [Crossref](#)
44. Koh Y-G, Kwon O-R, Kim Y-S, Choi Y-J, Tak D-H. Adipose-derived mesenchymal stem cells with microfracture versus microfracture alone: 2-year follow-up of a prospective randomized trial. *Arthroscopy* 2016;32(1):97-109. [Crossref](#)
45. Zedde P, Cudoni S, Giachetti G, Manunta ML, Masala G, Brunetti A, et al. Subchondral bone remodeling: Comparing nanofracture with microfracture. An ovine in vivo study. *Joints* 2016;4(02):087-93. [Crossref](#)
46. Tahta M, Akkaya M, Gursoy S, Isik C, Bozkurt M. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus: nanofracture versus hyaluronic acid-based cell-free scaffold with concentration of autologous bone marrow aspirate. *J ORTHOP SURG RES* 2017;25(2):2309499017717870. [Crossref](#)