



Kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde otolog kondrosit implantasyonu

Autologous chondrocyte implantation in treatment of cartilage injuries

Cengiz Yılmaz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Otolog kondrosit implantasyonu, sağlam kıkırdaktan edinilen kondrositlerin ayrılması ve hücre kültürü teknikleriyle üretilen bu hücrelerin, üzeri periost ile örtülmüş kıkırdak defektine enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir. Bu yöntemin avantajları greftler arasında ölü boşluk bırakmaması, allojenik doku kullanılmaması ve donör saha morbiditesi olmamasıdır. Dezavantajları ise kademeli girişim, açık cerrahi ve laboratuvara nakil gerektirmesi, iyileşmenin uzun zaman alması ve uygulamanın pahalı olmasıdır. Komplikasyonların %26'sı artrotomiye bağlıdır. En sık karşılaşılan komplikasyon intraartiküler yapışıklıklardır. Bu yöntem ile tip II kollajen içeren hiyalin benzeri kıkırdak elde edilebilmektedir. Uzun dönem klinik başarı şansı yaklaşık %85 civarındadır.

Anahtar sözcükler: Otolog kondrosit implantasyonu; kıkırdak yaralanmaları; hücre kültürü; kondral; kollajen membran; osteokondral; tedavi.

Autologous chondrocyte implantation is performed by isolating chondrocytes from intact cartilage tissue and injecting culture expanded chondrocytes into a periosteum covered chondral defect. Its advantages are that there are no dead spaces between grafts, no allogenic tissue use, and no donor site morbidity. However, the disadvantages are that it requires arthrotomy, staged surgery, transport to laboratory, long time for healing and is expensive. Twenty six percent of the complications are related to arthrotomy. The most frequently encountered one is intraarticular adhesions. Hyaline-like cartilage including type II collagen can be obtained by this method. Long-term success rate is about 85%.

Key words: Autologous chondrocyte implantation; cartilage injuries; cell culture; chondral; collagen membrane; osteochondral; treatment.

Kondrositler ilk defa Chesterman ve Smith^[1] tarafından 1968 yılında izole edilerek kültürde çoğaltılmışlardır. Kondrositleri ayırarak 1971 yılında deneysel kıkırdak yaralanmalarını tedavi eden Bentley ve Greer'dir.^[2] Otolog kondrosit implantasyonu konsepti Grande ve ark.^[3] tarafından geliştirilmiş Brittberg ve ark.^[4] tarafından klinik uygulamaya geçirilmiştir. Yöntem, 1997'de FDA onayı almıştır. Peterson ve ark.^[5,6] tarafından 11 yıllık sonuçlar yayınlandıktan sonra yöntem yaygınlaşmıştır. İlk yılında yöntem, otolog kondrosit transplantasyonu olarak anılmış ancak daha sonra isim yanlış düzeltilerek otolog kondrosit implantasyonu (Autologous chondrocyte implantation; ACI) bu terimin yerini almıştır.^[7]

Artiküler kıkırdağın devamlılığını kondrositler sağlar. Bu nedenle kıkırdak defektlerinin tedavisinde farklılaşmış kondrositlerin kullanılması doğaldır.^[8] Kondrositler kültür ortamında farklılaşma aşamasında geri giderek fibroblastlara dönüşürler. Bu kondrositler farelerin cilt altına enjekte edildiklerinde yine de hiyalin benzeri nodüller oluştururlar. Buna karşın mezenkimal kök hücreler cilt altına enjekte edildiklerinde fibroblast benzeri bir farklılaşma geçirerek tip I ve III kollajen sentezleyen fibröz nodüller oluşturur. Periosttan izole edilmiş hücreler cilt altına enjekte edildiklerinde ise ortası önce kıkırdak daha sonra endokondral yolla kemikleşen, çevresi de intramembranöz yolla kemikleşen nodüller oluşur. Nitelik perikondrium

ya da periost greftleri ile elde edilen iyileşme dokuları sıklıkla kemikleşmektedir.^[9] Defekt tabanı sağlam iken üzeri de periost ile kapatıldığında organizmanın vasküler yapısıyla iletişim kesilmiş ve oksijen basıncı düşük ortam yaratılmış olur. Brittberg ve ark.^[8] periost ile kapatılmış defekti "biyoaktif odacık" olarak tanımlamıştır. Bu ortamda kondrositler fenotiplerini koruyarak matriks üretebilirler. Subkondral kemik bütünlüğü bozulduğunda ise mezenkimal kök hücreler defekt içerisine göç ederler ve oksijen basıncı da yükseldiği için ağırlıkla tip I kollajen içeren fibröz kıkırdak oluştururlar.^[9] Periost, sinovyal sıvının difüzyonuna izin vererek kondrositlerin beslenmesine olanak sağlar.^[7] Yapılan karşılaştırmalarda yalnız greft uygulamasına kıyasla, periost greftin altına kültür ile çoğaltılmış otolog kondrositlerin enjekte edilmesi ile daha kaliteli bir iyileşme dokusu oluşmuştur.^[4,10] Bunun yanı sıra sadece periost ile kapatılan defektlerde iyi sonuç alınmadığı da bildirilmiştir.^[11] Otolog kondrosit implantasyonunda iyileşme dokusunu sağlayan hücrelerin kaynağı merak konusu olabilmektedir. İmplant edilen hücreler, periostun kambiyum tabakasından göç eden hücreler, etraf kıkırdaktaki hücreler ya da tidemark altında kalan hücreler iyileşmenin kaynağı olabilir. Radyoizotopla işaretlenmiş kondrosit verilen çalışmalarda tamir dokusunun içerisindeki hücrelerin üretilmiş hücreler olduğu ancak sayılarının çok azaldığı saptanmıştır.^[10,12]

Otolog kondrosit implantasyonunun ölü boşluk bırakmaması, allojenik doku kullanılmaması ve donör saha morbiditesi olmaması gibi avantajlarının yanı sıra iki ayrı girişim gerektirmesi, açık cerrahi gerektirmesi, pahalı olması, laboratuvara nakil gerektirmesi ve kıkırdak oluşumu ve olgunlaşmasının zaman alması gibi dezavantajları vardır.^[13-16] Komplikasyonların %26'sı artrotomiye bağlıdır. Özellikle de intraartiküler yapışıklıklar oluşması en sık görülenidir.^[17]

Kıkırdak tamirindeki amaç, defektin kusursuz bir kıkırdak ile dolmasından çok çevre kıkırdağın bozulmasını engelleyebilecek bir tamir dokusu elde etmektir.^[11] Defektin ACI ile tedavisinden sonra komşu kıkırdağın biyomekanik ve biyokimyasal yapısının düzeltilmesi deneysel olarak saptanmıştır.^[18] Menisküs allogreft transplantasyonu ile birlikte ACI, gerçek biyolojik diz artroplastisi olarak adlandırılmıştır.^[19]

ENDİKASYONLAR

Otolog kondrosit implantasyonu, femoral kondiller, troklea ya da patellanın Uluslararası Kıkırdak Tamir Derneği (International Cartilage Research Society; ICRS) evre III ve IV kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde endikedir. On beş ile 55 yaş arasındaki hastalara uygulanabilmektedir.^[20] Kırk yaş üstünde kemik iliği

uyarı yöntemleri yerine ACI'yi tercih etmek daha iyi sonuç verir.^[21] İki cm²'den küçük defektlerin tedavisinde ilk tercih mikrokirik ya da osteokondral otolog transfer (OAT)'dir. İki-12 cm² büyüklüğündeki tam kat kıkırdak defektlerinin tedavisinde ACI kullanılabilir. Defektler 2.5-3 cm²'den büyük ise ACI ile tedavi edilmelidir.^[4,10,22-24] Defekti 2 cm²'den büyük ve aktivite seviyesi yüksek olan hastalarda ilk tedavi seçeneği ACI'dir.^[25] İyi çevrelenmemiş büyük defektlerin ise ikinci tedavi seçeneği ACI'dir.^[26]

Daha önce başka yöntemlerle tedavisi başarısız olmuş tek ya da kompleks kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde ACI endikasyonu vardır.^[13,17,27] Böyle bir durumda öncelikle hastanın yakınmalarının kondral yaralanmaya bağlı olduğunu doğrulamak için detaylı öykü ve fizik inceleme yapmak gerekir.^[28] Kemik iliği uyarı yönteminin başarısız olduğunu varsayarak ACI'ya geçmek için en az altı ay süre tanınmalıdır.^[24] Her ne kadar endikasyonu olsa da ACI'nın böyle bir hastada başarısız olma riski üç kat fazladır. Subkondral kemik elastiktir ve kıkırdak ile bir denge halindedir. Kıkırdağa fazla gelen yüklerin bir kısmı subkondral kemik tarafından karşılanır. Subkondral kemiğe açılan delikler kallus dokusuyla iyileşerek bu elastikiyeti bozabilir ve üstündeki kıkırdağın bozulmasına yol açabilir. Nitekim osteoartrit gelişme mekanizmalarından biri de subkondral kemikte meydana gelen mikrokiriklara bağlı gelişen skleroz ve buna bağlı kıkırdak bozulmasıdır. Ancak bir çalışmada bunun tam aksine, açılan deliklerin bir yıl sonunda dahi dolmadığı ve fazla elastik bir kemikle sonuçlandığı, bu yüzden de yük paylaşımına katkıda bulunamayarak üstteki kıkırdağın bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir.^[9,29] Bu nedenle büyük defektlerde kemik iliği uyarı yöntemleri uygulanırken ilerideki olası bir ACI girişiminin riske atıldığı akılda bulundurulmalıdır.^[30]

Otolog kondrosit implantasyonu diz, ayak bileği, omuz ve dirseğe uygulanabilir. Çocukluk kondral yaralanmalarında en çok tercih edilen sonucu en fazla bildirilmiş yöntemdir.^[31] Kapitellumun kıkırdak yaralanmalarında en sık osteokondral greftleme yöntemi kullanılmaktadır.^[32] Humerus başının büyük bir kondral defekti ACI ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.^[33] Benzer şekilde femur başının posttravmatik osteonekrozunda iki tip I ve III kollajen membran birbirine dikilmiş ve büzgü dikişlerle boyundan tutturularak tüm baş kaplanmış ve defektler içerisine hücre süspansiyonu enjekte edilmiştir. Çok tatminkar bir radyografik sonuç elde edilememiş ise de hastanın 18 aylık takip süresince ağrı yakınması olmamıştır.^[34] Septik artrit sekeli olarak gelişen kıkırdak defekti tedavisinde de ACI kullanılmıştır.^[35] Büyük ve dejeneratif defektlerde bir grup yazar osteokondral otolog greftler ile

yükseklik kazandırıp aralardaki boşluğun daha etkin dolması amacıyla ACI uygulamış ve karmaşık bir grup hastada %77 oranında başarı elde etmişlerdir.^[36]

Otolog kondrosit implantasyonu planlanan hastada ameliyat öncesi, ayakta ön-arka, 45 derece fleksiyonda arka-ön, patella dizilim grafipleri ve tüm alt ekstremitte ortoröntgenogramı çekilerek tibiofemoral ve patellofemoral dizilim değerlendirilmeli, mekanik aks ölçülmeli ve dizilim bozukluğu varsa ACI öncesinde ya da aynı seansta düzeltilmelidir.^[20,28] Manyetik rezonans (MR) bağ ve menisküslerin durumunun yanı sıra subkondral kemiğin sağlığı konusunda da değerli bilgiler verir.^[37]

Tibiofemoral dizilim bozukluğu osteoartrit için düzeltilindiğinde bir miktar fazla düzeltme yapılır. Ancak daha genç hastaların kıkırdak yaralanmasının ACI ile tedavisinde -asil nedenin osteoartrit olmadığı durumlarda- mekanik aksın tibial eminentiaların ortasından geçecek şekilde restore edilmesi daha uygundur. Yüksek tibial osteotomide rutin yapılan 3-5 derece fazla düzeltme yerine kontralateral kompartmanın da aşırı yüklenmesini engellemek için sadece iki derece fazla düzeltme yapılır.^[38] Medial aşırı yüklenme için medial açılma, yüksek tibial osteotomisi; lateral aşırı yüklenmenin düzeltilmesi için küçük açı bozukluklarında lateral açılma, yüksek tibial ve fibuler osteotomi; daha büyük açı düzeltmeleri için lateral açılma, femoral osteotomi ve kilitli plak ile tespit önerilmektedir. Sigara kullananlarda açılma yerine kapanma osteotomileri, basamaklı girişim yapılacaklarda açılma osteotomileri daha uygun olmaktadır.^[28] Bipolar lezyonlarda her zaman yüklenmeyi azaltma amaçlı osteotomi uygulanmasını önerenler vardır.³⁸ Manyetik rezonans görüntülerinde kronik subkondral ödem ve artmış sinyal olması da o kompartmanda aşırı yüklenme olduğunu gösterir ve dizilim bozukluğunu düzeltmeyi planlamak açısından yol göstericidir.^[28]

Patellar defektlerde patellanın dizilim bozukluğu olup olmadığına dikkat etmek ve varsa mutlaka aynı seansta tibial tüberkülün anteromedializasyonunu da birlikte yapmak gerekmektedir. Lateral parapatellar yaklaşım, genellikle gergin olduğundan lateral retinakulumun da gevşetilmesine katkıda bulunur.^[39] Patellofemoral dizilim bozukluğu, artmış Q açısı, patella alta, troklear displazi, artmış femoral anteverسیون, lateral retinaküler gerginlik, medial patellofemoral bağ eksikliği ve vastus medialis oblikus hipotrofisi gibi birçok durumu kapsamaktadır.^[40] Lateral patellar eğilme, lateral subluksasyon ya da patellanın distal lateral bölgesinde kıkırdak lezyonu varsa tüberkül anteromedializasyon endikasyonu vardır. Tibial tüberkül 10-15 mm anteriora ilerleyecek şekilde kaldırılır.

Subluksasyon varsa tüberkül merkeze doğru da kaydırılır. Sadece eğilme varsa mediale 6-8 mm kadar kaydırmak yeterlidir. Eğilme ile birlikte kıkırdak yaralanması sadece patellofemoral eklemde lateralinde ise lateral retinaküler gevşetme yeterli olabilir. Bu şekilde bir yaklaşımla patellofemoral ACI uygulamalarında başarı oranı %95'e kadar çıkabilmektedir.^[41]

Artroskopi sırasında kıkırdak lezyonunun değerlendirilmesinin yanı sıra tibiofemoral ve patellofemoral mekanik dizilim, bağ stabilitesi, menisküslerin işlevi de incelenmelidir. Birden fazla işlem yapılacağına en iyisi hastanın durumuna göre karar vermektir. Bu kararı verirken ek yaralanmaların niteliği ve sayısı, cerrahın deneyimi, hastanın iş ve güç kaybı, rehabilitasyon dönemine uyumu değerlendirilmelidir. Otolog kondrosit implantasyonu ile birlikte tek bir ayrı girişim daha önerilmektedir. Yani ACI ile birlikte ön çapraz bağ (ÖÇB) rekonstrüksiyonu, yüksek tibial osteotomi, menisküs transplantasyonu ya da tibial tüberkül anteromedializasyonu gibi bir girişim daha yapılabilir. Üç ya da daha fazla girişim gerektiğinde komplikasyon olasılığını azaltmak için basamaklandırmak daha akılcı olacaktır. Subkondral kemik defekti varlığında girişimi basamaklandırmak gerekir. Önce kemik defekti greftlenir, greftler impakte edildikten sonra üstleri fibrin yapıştırıcı ile kapatılır. Dört-altı ay sonra ACI yapılabilir. Bu zaman zarfında greftler kaynamış, kondrositlerin tutunabileceği sağlam ve sağlıklı bir kemik oluşmuş olur.^[37] Otolog kondrosit implantasyonu ile aynı seansta yapılacaksa önce osteotomi, sonra ACI yapılır. Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu ile birlikte yapılacaksa ÖÇB rekonstrüksiyonu artroskopik olarak yapılır ve sonra artrotomiye geçilir. Defekt, yaklaşımı zor bir yerleşimde ise (posterior kondil ya da tibia gibi) ÖÇB'nin son tespiti ACI'dan sonra yapılır ve böylece işlem sırasında bağ eksikliğinin neden olduğu gevşeklikten faydalanılır.^[20,28] Otolog kondrosit implantasyonu yapılacak kompartmanda total menisküs eksikliği varsa meniskal allogreft transplantasyonu düşünülmelidir.^[28]

Bir santimetreye kadar olan derinlikteki kemik defektlerinin üzerine ACI uygulanabilir. Bu sınırdaki kemik kayıplarının kıkırdak iyileşmesi sırasında dolaarak iyileştiği gözlenmiştir.^[42] Ancak üzeri greftlenmeden ACI uygulanabilecek defekt derinliği konusunda birçok yayında farklı üst sınırlar bildirilmiştir. Bir grup 6 mm'yi üst sınır kabul ederken, bir grup 8 mm'yi bir diğeri de 10 mm'yi üst sınır kabul etmektedir.^[20,24,42] İki ayrı seansta uygulamaya karşın diğeri bir seçenek de aynı seansta sandviç tekniği uygulamaktır.^[20]

Birden fazla defekt olduğunda ACI ile iyi sonuç almak beklenebilir. Ancak dizde osteoartritlik

değişiklikler olmamalı ve dizilim bozukluğu düzeltilmelidir. Proksimal tibiada iki greft alınabilecek kadar periost vardır. Karşı tibia ya da aynı taraf femur distalinden de periost grefti alınabilir. Hücreler de defektlere göre daha fazla sayıda üretilmiş olmalıdır.^[28] Otolog kondrosit implantasyonunda optimal sonuçlar için vücut kütle indeksi ameliyat öncesinde 30 kg/m^2 'den küçük olmalıdır.^[7]

Yaş ilerledikçe artiküler kıkırdak kondrositlerinin çoğalma potansiyelleri azalır.^[43] Otolog kondrosit implantasyonu ileri yaşlarda kondrositlerin azalması ve çoğalma potansiyellerini kaybetmesi nedeniyle uygulanmaz. Ancak ileri yaş grubundaki birçok hastada kıkırdak lezyonları görülmektedir. Deneysel bir çalışmada kültür ortamına TGF β ve bFGF eklenmesiyle genç kondrositlerden beklenene yakın sonuç elde edilebilmiştir. Fakat bu işlemin klinik uygulaması henüz yoktur.^[44] Bunlara rağmen 45 yaş üstü hastalarda da benzer başarı ve komplikasyon oranları bildiren yazarlar vardır.^[45]

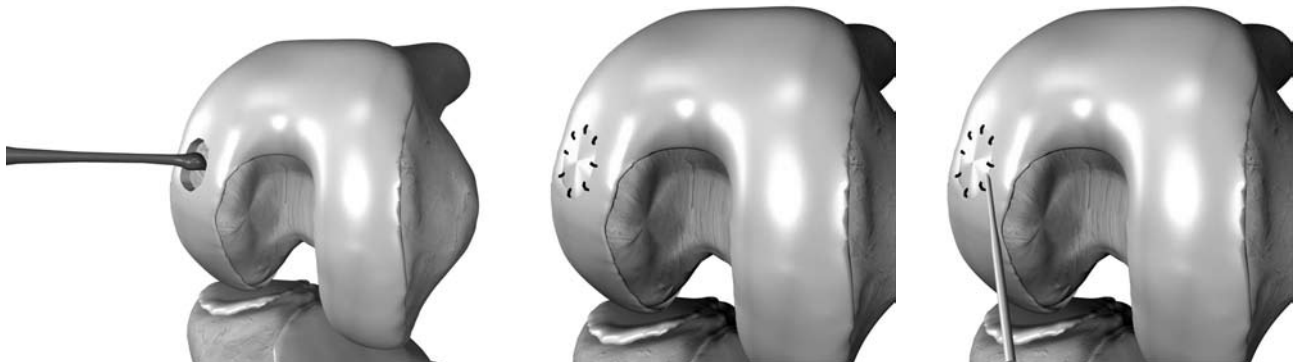
Artroskopi sırasında defektin ACI'ya uygun olup olmadığı değerlendirilir. Çevrede dikilmeye uygun sağlam kıkırdak yoksa yöntem değişikliğine gidilebilir.^[28] İleri osteoartrit ACI için kontraendikasyon oluşturur. Bipolar lezyonlarda, yani karşılıklı temas eden kıkırdak defektlerinde, karşı taraf küçükse ACI uygulanabilir.^[20] Bir kıkırdak lezyonunun karşısındaki kıkırdak evre III'ten fazla kondromalazik ise ACI uygulanmamalıdır.^[37] Aktif enflamatuvar ya da septik artrit ACI için kontraendikasyondur.^[28]

CERRAHİ TEKNİK

Otolog kondrosit implantasyonunun ilk basamağı eklemin artroskopik muayenesi ve üretilmek üzere kıkırdak doku alınarak laboratuvara gönderilmesidir. Kıkırdak doku femoral kondil proksimallerinden yani trokleanın medial ya da lateral kenarından ya da interkondiler çentik çevresinden alınabilir.^[16,28,47] Yüz kırk ile 500 mg arası ağırlıkta, $0,5 \times 1 \text{ cm}$ ile $1 \times 2 \text{ cm}$ 'lik üç-dört

şerit şeklinde kıkırdak dokusu bir halka uçlu artroskopik küret yardımı ile alınır.^[5,7,16,42,47,48] Alınan parçalar kas, bağ ya da kemik dokudan ayrılarak $1-3 \text{ mm}^3$ 'lük parçalara doğranır ve transfer solüsyonuna atılır.^[5,16] Bazı laboratuvarlar kıkırdak parçalarının laboratuvarda doğranmasını tercih etmektedir. Ancak 1 mm^3 'lük parçalara ayrılmış kıkırdağın transport sırasında daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir.^[49] Kıkırdağın derin katmanlardan alınmasına özen gösterilir çünkü en fazla kondrosit buralarda yerleşmektedir.^[42] Dokular %0.9'luk NaCl içerisinde oda sıcaklığında laboratuvara gönderilir. Birçok hücre kültürü laboratuvarı hücre beslemek için otolog serum kullanmaktadır. Bu nedenle kıkırdak doku ile birlikte serum da istenmektedir. Otolog serum elde etmek için hastadan ameliyat öncesi 9 ml'lik 10 adet tüpe kan alınır. Otuz dakika pıhtılaşması beklenir ve bir saat içerisinde santrifüj (15 dak 1000-1300 devir) yapılır. Serum filtrelenerek ayrılır ve -4 ile $-8 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de dondurularak laboratuvara gönderilir. Alınan dokuda 2×10^5 ile 3×10^5 arasında hücre vardır. Kıkırdak sağlam dokudan alınmalıdır. Osteokondritis dissekans (OKD) fragmanlarının üzerinden ya da debride edilen kıkırdaktan gönderilmemelidir. Defekt debridmanından çıkan kıkırdak dokulardan da kondrosit üretilebildiğini bildiren yayın olmasına karşın, birçok laboratuvar tarafından tercih edilmeyen bir kaynaktır.^[50] Osteoartritli dizlerden alınan kondrositlerin çoğaltıldıktan sonra kollajen sentezlerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (Şekil 1).^[51]

Laboratuvara ulaşan kıkırdak dokular fosfat tamponlu salin (pH 7.2) ile yıkanır ve tripsin, kollajenaz ve hialuronidaz kullanarak enzimatik ayrıştırmaya tabi tutulur. Ayrılan hücreler hücre kültürü yöntemleri kullanılarak üretilir. Üretmek üzere alınan milligram kıkırdak başına düşen kondrosit sayısı yaşla değişmemektedir.^[8] Kültür sırasında hastanın kendinden alınan serum kullanılabilir.^[42] Otolog serumun hücre kültüründe kullanılması fetal bovine seruma göre daha hızlı çoğalma sağlamaktadır.^[52] Hücrelerin ekim



Şekil 1. Otolog kondrosit implantasyonu cerrahi tekniği.

sırasında yoğun olması istenen bir şeydir. Mililitrede 20-100 milyon arası hücre bir matris içerisinde farelerin cilt altına yerleştirildiğinde kırıkta oluşturulmaktadır. Bu nedenle ideali mililitrede 30 milyon hücre implante etmektir.^[6] Çeşitli ürünlerde değişik hücre sayıları verilmektedir. Mililitrede $3.2-12 \times 10^6$ arasında hücre sağlayan laboratuvarlar vardır.^[7,8,16,42,47] Ortalama implante edilen hücre sayısı ise 4.5 milyondur.^[5,10] Bu miktarda hücre yaklaşık iki-üç haftada üretilmektedir.^[5] Hazırlanan hücreler süspansiyon halinde 4 °C sıcaklıkta saklanır.^[7] Üretilmiş hücrelerin dondurularak daha uzun süre saklanması denenmiş ancak donan hücrelerde implant olarak etkinlik kaybı gözlenmiştir.^[42] Alınan kırıkta dokunun, ya da üretilmiş kondrositlerin normal oda sıcaklığında yedi güne kadar bekletilmelerinde hücrelerin canlılığına ya da çoğalma potansiyellerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.^[49] Büyüklüğü 10 cm²'ye kadar olan her defekt için yaklaşık 12 milyon hücre içeren bir solüsyon üretilmesi önerilir. Hazırlanan hücre süspansiyonlarının bir kalite kontrol protokolünden geçmesi gerekir. Bu protokol laboratuvara göre değişmektedir. Genellikle sterilite (bakteri ve mantar tespiti), endotoksin varlığı, hücre canlılığı (%85'ten fazla olması beklenir) ve hücre sayısı ikiye katlanma zamanı açısından incelenerek teslim edilir.^[5,13,53] Çoğaltılmış kondrositlerin in vivo ortamda sağlıklı kırıkta oluşturma potansiyellerini öngören moleküler belirleyiciler bildirilmiştir.^[54] Ancak bunlar henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Biyopsi ile implantasyon arası süre dört-altı hafta kadar olabilmekle birlikte cerrah ve hasta tarafından belirlenecek uygun bir zaman aralığı da beklenebilir.^[37] Genellikle üç-beş hafta içerisinde ikinci girişim artrotomi uygulayarak yapılır.^[42] Medial parapatellar artrotomi yapılabilir. Medial kondil lezyonları için subvastus yaklaşım kullanılabilir.^[7] Tibia platosunda defekt varsa menisküs intermeniskal bağdan ve anterior boynuzdan ayrılarak kaldırılır.^[7] Patellar anteromedializasyon yapılacaksa yaklaşım için tüberkül osteotomisi yapıp rahat bir görüntüleme sağlanabilir.^[28] Defekt tabanı ve kenarları sağlam kırıkta kadar temizlenir.^[27] Debridmanın yeterli yapılması oluşan kırıkta sağ-sağlam bir kırıkta ve subkondral kemiğe tutunabilmesi için önemlidir. Subkondral kemikten ayrılmış bir kırıkta tutunan iyileşme dokuları kısa zamanda delamine olarak kaybedilmektedir. Debridmanda radikal olmak konservatif olmaya tercih edilir. Tedavi edilecek defekte uzak bölgelerde kırıkta çatlakları varsa bir Kirschner teli (K-teli) ile delikler açılarak iyileşme uyarılabilir.^[42] Kalsifiye kırıkta debridman sırasında kaldırılarak subkondral kemik açıkta bırakılmalıdır.^[28] Defektin hazırlanması sırasında subkondral kemiğin bütünlüğünün korunması ve kanamanın engellen-

mesi gerekir.^[20] Bazen sklerotik subkondral kemiğe ya da osteofitlere rastlanabilir. Bu kemik bölgeleri bir burr ile inceltilecek turnike indirilir ve hemostaz, 1:1000 epinefrin-izotonik solüsyonu emdirilmiş pedillerle sağlanır.^[42] Daha önceki bir mikrokirik odağında kanama oluyorsa iğne uçlu koter ile 20-25 koagülasyon ayarında hemostaz sağlanabilir.^[7] Önceki girişimlere ya da travmaya bağlı defekt içerisinde subkondral kemikten kaynaklanan osteofitlere de rastlanabilir. Bunların eksizyonu kanama yapacağından alttaki kemiğe impakte edilmeleri önerilmektedir.^[28] Kanama kontrolü için fibrin yapıştırıcı da kullanılabilir.^[55]

Kemik defektleri artroskopik olarak greftlenebilir. Nekrotik kemik debride edilir. Proksimal tibia ya da distal femur metafizinde bir kortikal pencere açılır. Mozaikplasti setinin trefini ile kemik grefti alınır. Donör bölgeler osteokondüktif etkisi bulunan ve kemik grefti yerine kullanılacak materyallerden biriyle doldurularak kapatılır. Otolog kemikler fibrin yapıştırıcı ile karıştırılır ve defekt tabanına yerleştirilir. Yine fibrin yapıştırıcı ile üstü kapatılarak mühürlenir.^[28] Osteokondritis dissekansta sklerotik ve nekrotik kemiğin hepsi alınmalı ve defekt kemik grefti ile greftlenmelidir. Kemik greftlemesi sonrası beş-sekiz ay süresince ACI yapılmayarak greftlerin kaynaması beklenir. Seçenek olarak sandviç tekniği de uygulanabilir.^[7]

Periost grefti alınmadan önce defekt boyutları ölçülür. En iyisi bir eldiven kağıdı ya da alüminyum folyo ile şablon çıkarmaktır. Çevreden 1-2 mm büyük olacak şekilde bir şablon kesilir. Bu şablon periost üzerine yerleştirilir ve çevresinden bistüri ile kesilerek greft alınır. Fazladan bırakılan pay periostun alındıktan sonraki çekme payıdır.^[28] Kondiller için periost grefti alınacak ise 2 mm, troklea ya da patella için alınacağına ise defektten 3 mm daha büyük greft alınır. Troklea ya da patellanın konveksite/konkavitesi daha fazla olduğu için pay biraz daha fazla bırakılmaktadır. Periost greftinin alındıktan sonra debride edilmesi delinmesine neden olabilmektedir.^[7] Periost tibia proksimalinin medialinden alınabilir. Pes anserinus ve medial kollateral yapışma yerlerinin iki parmak distalinde tibia posteriyor sınırının hemen anteriyordan ayrı bir insizyon yapılır. Cilt altı yağ dokusunun künt diseksiyonu sonrası periosta kolayca ulaşılabilir. Şablon periost üzerine yerleştirilir ve çevresi 15 numara bistüri ile kesilir. Periost elevatörü ile kaldırılır. Üzerinde fasya ya da yağ dokusu olmamasına dikkat edilir.^[28] Periost tibiadan sıyrılırken kambiyum tabakasını tam alabilmek için mümkün olduğunca kemiğe yakın sıyrılmalıdır.^[55] Periostun uygun şekilde alınması teknik olarak zordur. Üzerindeki katmanların da birlikte alınması fibröz aşırı büyüme ihtimalini artırır. Periostun sadece kendisinin alınması bu yüzden

önemlidir.^[9] Otuz beş yaş üzerinde periost greftinin alınması daha zor olmaktadır.^[20] Obezite, hareketsizlik, yaş ve sigara kullanımı periost atrofisine neden olmaktadır. Bu bölgedeki periostun uygun olmadığı durumlarda seçenek olarak femur distal metafizinden de greft alınabilir.^[28]

Periost grefti yerine tip I ve tip III domuz kollajeninden oluşan çift katmanlı membran da (Chondrogide-Geizlich Pharma, Wolhusen, İsviçre ya da Restore-DePuy, Warsal, ABD) kullanılabilir.^[7,42] Otolog kondrosit implantasyonun tip I ve tip III kollajen membran kullanılarak yapılan şekli, ACI-C olarak adlandırılmaktadır.^[56] Bu membranın kullanılması ile kalsifikasyon ya da hipertrofiye hiç rastlanmamıştır.^[57] Tip I ve III kollajen gibi biyobozunur kollajen şerit Bioseed-C (Biotissue, Freiburg, Almanya) ile de benzer sonuçlar alınmıştır.^[58] Bioseed-C ile dört yıllık takiplerde iyi sonuçlar elde edilmiştir.^[59] Tip II kollajen ile yapılan deneysel çalışmalardan beklenen başarı elde edilememiştir.^[60]

Periost greftinin kambiyum tabakası subkondral kemiğe bakacak şekilde yerleştirilir.^[47] Üç-4 mm aralıklarla 6/0 vikril ile sağlam kıkırdağa dikişler atılır.^[42] Otolog kondrosit implantasyonu-C için tip I ve III kollajen membranın düzgün katmanı mekanik sağlamlık sağlar ve dikilebilmesine olanak verir. 6/0 vikril ile 3 mm aralıklarla dikilir.

Periost ya da membranın dikişlerinin karşı kıkırdağa zarar verip vermediği merak edilen konulardandır. Henüz böyle bir hasarın kanıtı yoktur. Dügümler mümkün olduğu kadar eklem yüzüne yakın yerleştirilmelidir. Defekt içerisinde kalan dikişler defektin bu bölgesinde iyileşme dokusunun yüzeye kadar ilerlemesini engellemektedir. Greftin artiküler yüzü mümkün olduğunca az örtmesi hatta ideal olarak defekt kenarı ile yan yana birleşmesi önerilir. Bu durum özellikle patella için geçerlidir.^[42] Dügümler sağlam kıkırdağın üzerinde de kalmamalıdır. Kalın kıkırdağtan dikiş geçerken küçük ve dar kurvaturolu iğne, ince kıkırdağtan geçerken ise ince ve uzun kurvaturolu iğne kullanılmalıdır.^[28] İğne önce periostun kenarının 2 mm yakınından geçilir, sonra kıkırdağ yüzeyinin 2 mm derininden geçilerek defekt kenarına 4 mm uzaktan çıkarılır.^[7] Periost grefti çevre kıkırdağla aynı seviyede ve defekt içinde kalmalı, sağlam kıkırdağın üzerine çıkan yama gibi olmamalıdır. Dügümler ne periost üzerinde ne de sağlam kıkırdağ üzerinde olmalı, tam birleşim yerinde durmalıdırlar. Aksi halde her iki dokuya da zarar verebilirler.^[55] Defektin bir kenarı sağlam kıkırdağ ile çevrelenmiyorsa, periost, defekt kenarına yakın sinovyal bir dokuya dikilebilir. Dikilebilecek bir yumuşak doku yoksa defekt sınırına 5/0 eriyebilen mikro-çipalar yerleştirilir ve periost bunlara dikilir.

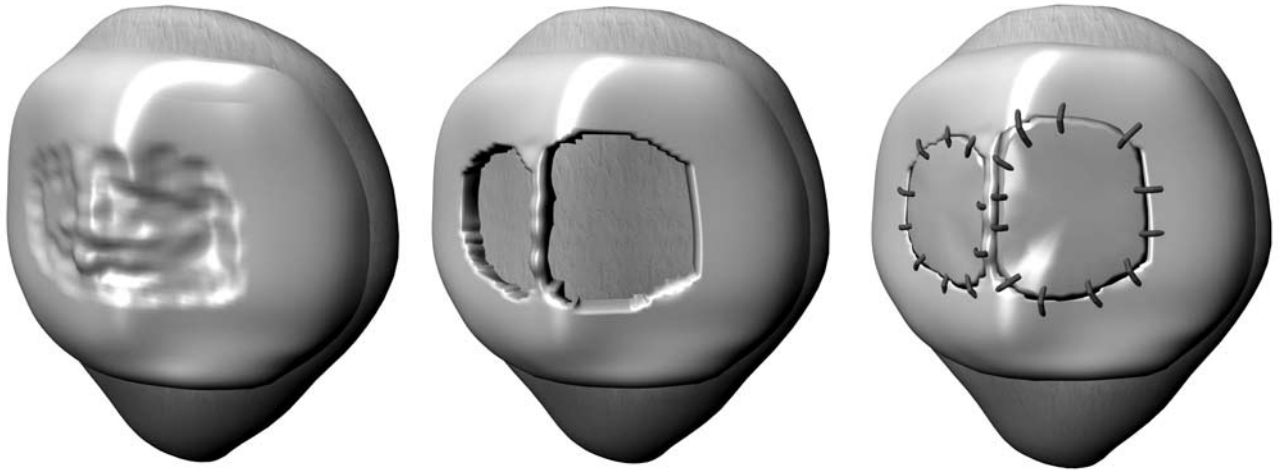
Genellikle üç-dört çıpa yeterli olmaktadır. Ancak periost alındıktan sonra ve dikerken bir miktar küçük kalacağı için bu yöntem uygulanacağında biraz daha büyük bir greft alınmalıdır.^[28] Periost kenarları fibrin yapıştırıcı ile mühürlenir. Fibrin yapıştırıcı ile viral enfeksiyon geçiş olasılığını düşünerek sadece dikiş kullanıp, izotonik enjeksiyonu ile sıvı kaçışını kontrol ettikten sonra hücre süspansiyonu enjekte eden cerrahlar da vardır.^[47] Enjeksiyon için 18 gauge plastik intraket ve ppd enjektörü kullanılır. Her tüp yaklaşık 10-12 milyon hücre içerir ki bu miktar 10 cm²'lik bir defekt için yeterlidir.^[28] Debride edilmiş defektin santimetrekaresine en az 1 milyon hücre verilmesi önerilmektedir.^[61] Son dikiş atılır ve fibrin yapıştırıcı ile mühürlenir.^[27,42] Enjeksiyon sonrası diz tam ekstansiyona getirilerek greftin karşı tarafla temas etmediği doğrulanır.^[28] Ameliyat sonrası dönemde greftin istenmeyen bir temasından kaçınmak için dren kullanılmamasını önerenler vardır.^[24]

Büyük defektlerde (>8 cm²) ACI ile mükemmel sonuç bildirilmiştir. Yirmi santimetrekareye kadar defektlerde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Rehabilitasyon süreci olgunlaşma süresinin uzayabileceği hesaba katılarak programlanmalıdır. En az iki tüp kondrosit hazırlamak ve çevre kıkırdağın her yerde bulunamayacağı düşünülerek mikro-çıpa hazır bulundurmak gerekir. Hücre süspansiyonunu kapatılmış defekte enjekte ederken de iki ayrı bölgeden verilmesi daha homojen hücre dağılımı sağlayabilmektedir.^[28]

Patellanın sagittal plandaki çıkıntısının, koronal planda kaymayı engelleyici işlevi vardır. Bunun yanında medial ve lateral fasetlerin üzerindeki yükü azaltır. Bu bölgenin kıkırdağ defektlerinin özel olarak tedavi edilmesi ve çıkıntının korunması önerilmektedir. Bu yöntemlerden biri periostun bu kısma denk gelen bölgesini çadır şeklinde yükseltecek bir dikişle dikilmesidir.^[62] Diğer bir yöntem ise çift-göz tekniğidir (Şekil 2). Bu teknikte patella üst ucunun 1-2 cm proksimalinden alt ucunun 2 cm distaline kadar medial bir insizyon yapılarak patella çevrilir. Defekt debridmanı sırasında çıkıntı bölgesi hasarlı dahi olsa eksize edilmez ve yükseklik sağlanması için korunur. Her iki tarafında kalan hasarlı kıkırdağ debride edilir ve böylece iki ayrı defekt yaratılmış olur. Tip I ve III kollajen membran, defektler üzerine ayrı ayrı dikilir ve hücre süspansiyonu enjekte edilir.^[63] Displastik patellalarda bu yöntem kullanılamaz.^[63] Retropatellar ACI uygulamalarında karşılaşılan başarısızlık nedenlerinden biri, çıkıntı kısmının yükseklik kaybıdır.^[63]

SANDVIÇ TEKNİĞİ

Derin osteokondral defektlerin subkondral kemik seviyesine kadar impakte edilmiş otolog spongiöz



Şekil 2. Patella sagittal çıkıntısının kondral defektlerinde çift-göz tekniği.

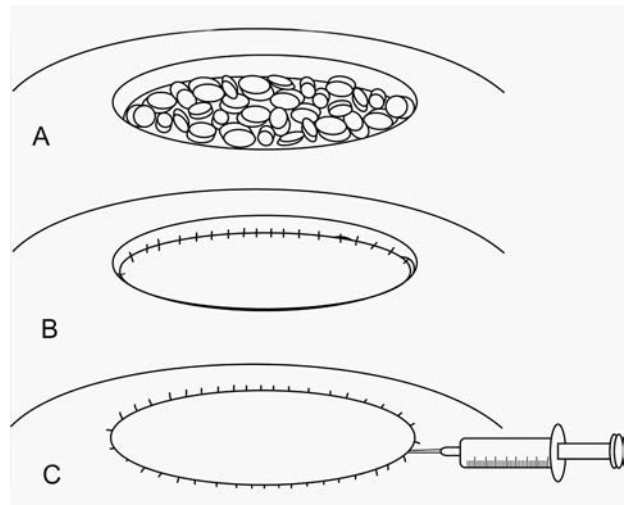
kemik grefti ile doldurulması deneysel olarak gerçekleştirilmiş ve defektin sekiz haftada kemik ve üzeri fibröz kıkırdak ile dolduğu gösterilmiştir. Ancak oluşan bu dokunun ne kadar süre dayanabileceği konusunda bir bilgi yoktur.^[64] Kemik defektlerini tek seansta kapatabilmek için seçenek olarak Sandviç yöntemi tanımlanmıştır (Şekil 3). Bu yöntemde kemik defekti tibia ya da femurdan alınan greftlerle subkondral kemik hizasına kadar doldurulur. Donör kemik sahaları bir kemik grefti alternatifi malzeme ile kapatılır. Defekt tabanından kağıt şablon çıkarılır. Periost grefti alınır ve kambiyum tabakası ekleme bakacak şekilde greftlerin üzerine yerleştirilir. Dikiş çıpaları ya da çevre kıkırdağa dikerek tespit edilir. Fibrin yapıştırıcı ile çevresi mühürlenir. Tekrar kağıt şablon çıkarılarak bir periost grefti daha alınır. Bu sefer kambiyum tabakası defekte bakacak şekilde defekt tavanı kapatılır. Çevre kıkırdağa dikilir ve fibrin yapıştırıcı ile çevresi mühürlenir. Aralık bırakılan son dikiş yerinden iki periost grefti arasında kalan boşluğa hücre süspansiyonu enjekte edilerek son dikiş kapatılır ve fibrin yapıştırıcı ile sıvı sızdırmayacak şekilde kapatılır. Rehabilitasyon protokolü remodelasyonun gecikeceği göz önünde bulundurularak uzatılır.^[28]

AMELİYAT SONRASI DÖNEM

Otolog kondrosit implantasyonu sonrası iyileşme üç ayrı safhaya ayrılmıştır. Çoğalma safhasında, kondrositler subkondral kemiğe tutunur ve çoğalırlar. Geçiş safhasında, matriks üretilerek iyileşme dokusu defekti doldurur. Remodelasyon safhasında, ise iyileşme dokusu olgunlaşarak çevre kıkırdağa benzer organizasyon sağlar.^[20] Çoğalma safhası 12-18 saat sürer. Bu safhada yumuşak ilkel bir doku oluşur. Geçiş safhası dört-altı ay sürer. Remodelasyon safhası ise altıncı ayda başlar ve yıllarca devam eder.^[65] Standart bir rehabilitasyon programı yoktur. Hastanın durumuna

göre program planlanmalıdır.^[24] Rehabilitasyondaki amaç hücre yönelimini sağlamak ve yapışıklıkları engellemek için hareket, greftin aşırı yüklenmelerden korunması ve işlevsel bir yürüme elde edebilmek için kas gücünü korumak ve artırmaktır.^[37]

Morfinin kondrosit çoğalmasına negatif etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle ACI girişimi sonrasında analjezi amaçlı intraartiküler morfin uygulamasından kaçınmak gereklidir.^[8] Ameliyat sonrası uzun bacak atel üzerinden Jones bandajı uygulanır. On iki saat boyunca elevasyon yapılır. Bu süre zarfında hasta ayak ve ayak bileği hareketleri ile kuadriseps kasıp bırakma egzersizi yapar. Erken hareket, membran ya da periostun ayrılmasına neden olabilir. Kırk sekizinci saatte dize tam ekstansiyonda boru alçı yapılır. Alçı 10. günde çıkarılır. İlk iki hafta içerisinde hareket aralığının hepsi kazandırılmaya çalışılır. Bu süre içerisinde yüzme, hafif bisiklet, kürek gibi egzersizler yaptırılabilir.^[42]



Şekil 3. (a-c) Sandviç tekniği.

Ameliyattan 24 saat sonra sürekli pasif hareketlere (continuous passive motion; CPM) başlanmasını öneren programlar da vardır. Buna göre CPM günde altısekiz saat olmak üzere dört hafta boyunca uygulanır.^[27] Hareket aralığı günde 5-10 derece artırılarak 90 dereceye kadar ilerletilir.^[13] Sürekli pasif hareket oluşan kıkırdağın dayanıklılığını artırır.^[66] Kondrositlerin tutunmasından sonra tekrarlayan yüklenmeler aggrekan ve kollajen sentezini uyandır.^[8] Bu nedenle CPM uygulaması tüm protokollerin değişmeyen bileşenidir. Altıncı haftadan sonra hareket aralığı artırılarak sonraki altı haftada tam fleksiyon elde edilmeye çalışılır.^[20]

Mobilizasyon sırasında yük verme protokolü konusunda çok farklı uygulamalar vardır. Çoğu protokolde ameliyat sonrası ilk altı hafta yük vermeksizin mobilize edilir. Altıncı haftada giderek artan ağırlıkla mobilize edilerek 10. haftada tam bastırılır.^[13,20] Bir başka uygulamada ise ikinci haftadan sonra haftada 10 kg artırılarak sekiz-10 haftada tam yük taşır hale gelir.^[24] Yirmi dört saat sonra tam yük vererek mobilizasyona izin verenler de vardır.^[42] Altı-dokuzuncu aylarda düz koşuya, 12-18. aylarda kontakt sporlara izin verilir.^[27,42] Hastada üç dereceden az dizilim bozukluğu varsa yüklenme azaltıcı bir orteze ağırlık verilerek mobilize olmaya başlanabilir. Üç dereceden fazla dizilim bozukluğunda osteotomi önerilmektedir.^[7] Protokollerin çoğunda kısmi yük taşıyarak mobilize olma safhası vardır. Bir çalışmada tarif edilip bizzat uygulatılmış olsa dahi, hastaların ağırlık kısıtlamalarına uyamadığı ortaya çıkmıştır.^[67]

Patellofemoral lezyonlarda hasta hemen yük taşıyarak mobilize olabilir. Menteşeli ve açılı ayarlı bir dizlik ile fleksiyon kısıtlanır. İlk iki hafta 30 dereceye kadar fleksiyona izin verilir. Sonraki iki hafta 60 dereceye çıkarılır. İlk günden itibaren CPM uygulanır.^[63] İlk altı haftada açık zincir egzersizlerinden kaçınılmalıdır.^[7] İlk altı hafta 15 kg yük vererek mobilize edilir. Sekizinci haftada tam basacak şekilde ağırlık artırılır.

Otolog kondrosit implantasyonu-C'de ise ilk bir-iki hafta alçı ile immobilizasyon uygulanır, altı hafta ağırlık vermeden yürütülür, 12. aydan sonra spora dönüşe izin verilir.^[68]

SONUÇLAR

Histolojik

Herhangi bir işleme tabi tutulmayan defektin %29'u çevre kıkırdağın matriksinin akmasıyla dolmaktadır. Periost ile kapatma ile bu oran %30'a çıkmaktadır ki subkondral kemiğin bütünlüğünü bozmadan sadece periost ile kapatmak ek bir avantaj sağlamaktadır. Bunun yanında üzeri periost ile kapatılmış kondrositlerin varlığında dolun oranı %87'dir.^[9]

Otolog kondrosit implantasyonu dayanıklı bir iyileşme dokusu sağlar.^[5] Periostun kondrositlerin çoğalmasında destekleyici parakrin etkisi vardır. Ayrıca ekilmiş kondrositlere mekanik bariyer oluşturur. Otolog kondrosit implantasyonu sonrası yapılan histolojik incelemelerde periostun hiyalin benzeri bir katman altında fibröz kıkırdağa dönüşmüş artıkları gözlenebilmektedir.^[9]

Hiyalin kıkırdağın kollajen yapısının %90'nını tip II kollajen oluşturur. Fibröz kıkırdağda ise tip II kollajen hiç bulunmaz.^[57] Fibröz kıkırdağ serbest radikaller, metalloproteinazlar ve katabolik sitokinlerin etkilerine açıktır. Bir süre sonra matriks yıkımı ve dolayısı ile yarıklar ve fissürler oluşarak bozunma başlar.^[16] Otolog kondrosit implantasyonu sonrası oluşan rejenerasyon dokusu hiyalin kıkırdağın tüm özelliklerini taşımaktadır. Yapı taşları aynı olmakta ancak mimarisinde farklılıklar gelişmektedir.^[57] Oluşan tamir dokusu hiyalin benzeridir. Ancak hiyalin kıkırdağdaki gibi kolonlar halinde kondrosit dizilimi görülmez. Bunun yerine osteoartritte görülen kümeler halinde kondrosit birikmelerine rastlanır. Bu da dokunun olgunlaşmamış olduğunun göstergesidir. Bir yıl sonraki incelemelerde ise yer yer kolonlar halinde dizilime rastlanmaktadır.^[11] Bir çalışmada alınan 12 kıkırdağ dokusunun sekizinde mikroskopik inceleme sonucu homojen hiyalin kıkırdağ karakterine rastlanmıştır.^[27]

Otolog kondrosit implantasyonu ile elde edilen iyileşme dokusunun kemik, fibröz doku, fibröz kıkırdağ ve hiyalin kıkırdağ karışımı olduğunu savunan yazarlar da vardır.^[10,69] Kollajen dağılımı değerlendirildiğinde dokuların %65'i fibröz kıkırdağ ağırlıklı, %15'i hiyalin, %17'si karışık ve %3'ü fibröz doku ağırlıklıdır. İlerleyen zamanla kıkırdağ olgunlaşması devam etmektedir. İkinci yılda yapılan incelemede kondrositlerin halen olgunlaşmadıkları, yeteri kadar tip II kollajen sentezlemedikleri, hala olgunlaşma sürecinde oldukları ve oluşmuş kıkırdağın da halen fibröz doku ile karışık kıkırdağdan oluştuğu tespit edilmiştir.^[70] Üç ile beşinci yıllar arası yapılan incelemelerde olgunlaşma sürecinin halen devam ettiği görülmüştür.^[71] İki yıl sonunda iyi kalitede hiyalin kıkırdağa sahip olan hastalarda daha sonraki takiplerde olgunlaşma devam etmekte ama bozulma olmamaktadır.^[26] Birinci yıl sonunda iyileşme dokusunun sertliği sağlam kıkırdağa yetişir. Ancak bu bulgunun klinik skorlarla ilişkisi yoktur.^[24] Osteokondritis dissekansın temelinde elde edilen iyileşme dokusu travmatik kondral yaralanmalardakine kıyasla her zaman daha yumuşak olmaktadır. Bunun nedeni iyileşme dokusunun daha kalın olması ve subkondral kemik olgunlaşmasının daha fazla zaman almasına bağlanmıştır.^[24] Otolog kondrosit implantasyonu sonrası oluşan dokunun ortalama kalınlığı 2.9 mm olarak ölçülmüştür.^[71] Enjekte edilen

kondrositler yerçekimi etkisiyle defekt pozisyonuna göre altta kalan bölgede birikerek buradan tamire başlarlar.^[72] Altıncı ayda yapılan histolojik incelemelerde yüzeysel kısımların fibröz kıkırdak, derin tabakaların ise hiyalin özelliği gösterdiği saptanmıştır.^[47,57] Onikinci ay sonunda da bu bulgularda değişiklik olmamıştır.^[73] Elektron mikroskopik incelemelerde oluşan kıkırdağın ince yapı olarak fibröz kıkırdağa daha yakın olduğu düşünülmüştür.^[74] Oluşan iyileşme dokusunun histolojik kalitesi ile klinik skorlar arasında bir ilişki bulunmamıştır.^[26,75] Bazı olgularda periost greftinden defekte doğru uzanan osteofit histolojisine benzer yapıların periost tarafından sağlanan mezenkimal kök hücrelerine bağlı olduğu düşünülmektedir.^[47] Osteokondral otolog transfer ya da mozaikplastide olduğu gibi ACI'da da tamir dokusu ile sağlam kıkırdak arasında birleşme tam olmaz.^[11]

Kondrositlerin en fazla tutunma oranı ilk 24 saatte gerçekleşmektedir. İmplant edilen hücrelerin ancak %14'ü dördüncü haftaya kadar yaşamakta, kalan bu hücreler daha sonra yeniden sayıca artış göstermektedir.^[76] Deneysel çalışmalar kemik morfojenik proteinlerin (Bone morphogenic protein; BMP) kondrosit çoğalması ve aramada sentezi üzerinde pozitif etkisi olduğunu göstermişse de bu proteinlerin tümör başlatma ve ilerletme potansiyelleri nedeniyle henüz klinik kullanımları yoktur.^[20]

Klinik

Tamir dokusunun histolojisiyle erken dönem klinik sonuçlar arasında bir ilişki yoktur. Subkondral kemikteki sinir sonlanmalarının örtünmesi hastanın ağrısında rahatlama sağlamaktadır. Ancak histolojik sonuçların tamir dokusunun uzun dönem dayanıklılığıyla ilişkisi vardır.^[77] Cinsiyet, defekt büyüklüğü, yerleşimi ya da sayısının ve ek yaralanmaya yönelik girişimlerin sonuç üzerine etkisi görülmemiştir. Etkili olan tek unsur yaralanma ile tedavi arasındaki süre olmuştur. Bir yıldan daha kısa sürede tedavi olanlarda başarı şansı daha fazla bulunmuştur.^[28] Tek kondiler lezyonlarda yüksek başarı ve spora dönüş beklenebilir. Büyük defektli olanlarda yüksek tibial osteotomi ile birlikte ACI yapıldığında spora dönüş ihtimali daha yüksektir. Patellofemoral defektli olup tüberkül osteotomisi gerektirenler ya da bipolar lezyonu olanlarda ise semptomatik rahatlama beklenir ancak spora dönüş ihtimali düşüktür.^[21] İşlevsel skorlar iyi olmasına rağmen yedinci yılda tedavi edilen ekstremitede güç kaybı devam etmektedir.^[74] Otolog kondrosit implantasyonunun dejeneratif değişiklikleri engellediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.^[78]

Otolog kondrosit implantasyonunun 11 yıla kadar olan takiplerinde femoral kondilin tek defektlerinde

%85-92 arası, patellofemoral eklemden ise %58-76 arası başarılı klinik sonuç elde edilmiştir. Ortalama başarı oranı %85 civarındadır.^[5,6,8,10,13,25,28,42,53] Medial femoral kondildeki lezyonların tedavi sonucu lateral femoral kondil ve trokleadakilere oranla daha kötüdür.^[56] Patellofemoral bölgede uygulanan ACI girişimlerinin başarı oranının diğer taraflara kıyasla daha düşük olması, bu bölgenin mekanik dizilim bozukluğunun düzeltilmemiş olmasına bağlanmıştır.^[8] Otolog kondrosit implantasyonu ile tedavi edilen patellanın kıkırdak yaralanmalarında tüberkülün anteromedializasyonu normal patellofemoral dizilime sahip olan hastalardan daha iyi sonuç vermiştir. Normal patellofemoral biyomekaniğe sahip hastalarda dahi ACI sonrası yük azaltıcı bir osteotomi yapılabileceği savunulmaktadır.^[79,80] Patellanın lateral faset defektlerinin ACI yöntemi ile tedavisinde elde edilen sonuçlar, mediale göre daha başarılıdır. Patellada defekt boyutu ile ACI'nın başarısı arasında ters bir ilişki vardır.^[61] Genç yaş, erken dönem osteoartriti olan hastalarda ACI uygulanan bir çalışmada yazarlar %92 oranında artroplastiden kaçınabildiklerini bildirmişlerdir. Bu başarı tek başına osteotomi uygulanması ya da tek başına ACI uygulanmasından daha yüksek orandadır ve hasta memnuniyeti beş yıldan daha uzun süre devam etmektedir.^[38] İlk iki yılda iyi ya da mükemmel sonuca sahip hastaların %96'sı 7.5 yıl sonra da aynı memnuniyetlerinin devam ettiğini bildirmişlerdir.^[8] Hastanın ikinci yıl sonundaki durumu, uzun dönemdeki sonucunun göstergesidir.^[5]

Üç yıllık takipte ACI sadece debridmana kıyasla işlev, ağrı ve şişlik açısından daha başarılı bulunmuştur.^[81] Otolog kondrosit implantasyonunun başarısı ile defekt büyüklüğü arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Mozaikplastide ya da mikrokirik yöntemleri için bu geçerli değildir. Bu yöntemlerin başarı şansı 4 cm²'nin üzerindeki defektlerde düşüktür.^[13] Otolog kondrosit implantasyonu ve mozaikplastide uygulanan hastalar karşılaştırıldığında birinci yıl sonunda ACI hastaları klinik, histolojik ve morfolojik olarak mozaikplastiden üstün bulunmuştur. Ancak bu fark sadece femur medial kondil defektleri için istatistiksel olarak anlamlıdır.^[42,82] Tedavi sonrası spora dönüş mozaikplastiden farklı (%73) değildir, ancak spora en uzun süre devam etmeyi sağlayan yöntem ACI'dır.^[83] Otolog kondrosit implantasyonu ile mikrokirik ortalama defekt boyutu 4.9 cm² olan bir grup içinde karşılaştırıldığında, klinik sonuçlar arasında fark bulunmamıştır. İki-beş yıllık takipte artroskopik ve histolojik sonuçlar arasında da farka rastlanmamıştır.^[26] Otuz altı ay takiplerde ACI, mikrokirığa göre sonuç açısından üstün bulunmuştur.^[84,85] Bir metaanaliz çalışmasında hücresele temelli

tedavilerin diğerlerine üstün olduğunu söyleyebilecek yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır.^[86]

Tip I ve III kollajen membranla kapatılmış mikrokirik ile yine aynı membranla uygulanmış ACI ile ACI-C karşılaştırıldığında üç yıllık takiplerde ACI-C daha üstün bulunmuştur.^[20] Otolog kondrosit implantasyonu-C'nin ortalama başarı oranı %87'dir.^[87] Otolog kondrosit implantasyonu ve ACI-C karşılaştırıldığında klinik ve histolojik açıdan iyileşme üzerinde bir farka rastlanmamıştır. Ancak periost kullanımına bağlı komplikasyonlar azaldığından kollajen membran kullanımı önerilmiştir.^[88]

Güvenlik ve etkinlikten sonra bir yöntemin ekonomik yönü de değerlendirilmelidir.^[24] Yaşam kalitesinin artırıldığı her yıl için bedel hesaplanan bir çalışmada, ACI'nın hastaların yaşam kalitesini artırdığı ve bedel-yarar dengesi açısından bakıldığında da yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.^[89] İş-güç kaybı ve tıbbi tedavi masrafları açısından ACI öncesi ve sonrası 10 yıl değerlendirilmiş ve ACI'nın bu masrafları belirgin olarak düşürdüğü görülmüştür.^[90] Başka bir analizde her 1000 ACI ameliyatının, 310 total diz protezi ameliyatını ve cerrahiye bağlı üç ölümü engellediği bildirilmiştir.^[24] Otolog kondrosit implantasyonu uygulamasının fiyatı Avrupa ve Amerika'da 7.500 \$ ile 30.000 \$ arası değişmektedir. Otolog kondrosit implantasyonu uygulaması sonrası sakatlık durumu ve iş-güç kaybı belirgin oranda azalmaktadır. Bir çalışmada ACI uygulaması ile hasta başına masrafın ortalama 88.146 \$ azaldığı hesaplanmıştır. Bu rakamı, gerekecek cerrahi girişimlerin azalması ve hastanın işe dönüşü sonucu azalan işgücü kaybı oluşturmaktadır.^[90] Özellikle 2 cm²'den büyük defekti olan ve daha önce başarısız bir cerrahi girişim geçirmiş hastalarda ACI uygun maliyetli hale gelmektedir.^[90] Maliyet-etki açısından incelendiğinde etkisinin maliyetine değer olduğu bulunmuştur.^[89]

Radyolojik

Otolog kondrosit implantasyonu girişiminin MR ile takibi sırasında dikkat edilecek noktalar:^[14,91]

- *Tamir bölgesinin morfolojisi:* Çevre sağlam kıkırdak ile aynı seviyede mi, alçak mı, yüksek mi.
- *Delaminasyon:* İyileşme dokusunun subkondral kemikten ayrılması
- *Birleşim yerleri:* Mevcut mu, değil mi, fissür boyutları
- *Defektin dolum yüzdesi:* Genellikle 1/3'ler şeklinde belirtilir.

- *Greft hipertrofisi:* Periost hipertrofisi (1 mm'den kalın), tamir dokusunun hipertrofisi ya da her ikisi birlikte.

- *Periostun sağlamlığı:* Yerinde, kısmen ayrılmış, tamamen ayrılmış, kısmen entegre olmuş, tamamen entegre olmuş.

- *Kemik aşırı büyümesi:* Subkondral kemiğin normal sınırdışı defekte doğru taşması

- *Subkondral ödem varlığı.*

Birçok yayında kıkırdak iyileşmesi MR ile güvenilir bir şekilde takip edilmekteyken bazı yazarlar MR bulgularının yeni kıkırdak histolojisini, kalınlığını, aşırı büyümeyi, yüzey düzgünlüğünü, sağlam kıkırdak ya da subkondral kemikle entegrasyonunu, kemik iliğinin durumunu ve subkondral kemiğin konturunu yansıtmadığını, artroskopik ve histolojik bulgularla karşılaştırarak bildirmişlerdir.^[92] Yeni yazılım ve teknolojilerin kullanılmasıyla radyolojik bulgular, histolojik, artroskopik ve biyokimyasal bulgular ile uyum sağlamaktadır. Defektin yeni kıkırdakla dolum oranı üç-boyutlu rekonstrüksiyon üzerinde kantitatif MR yöntemleri kullanılarak, hacim bazında takip edilebilmektedir.^[93] Erken dönemde oluşan kıkırdak dokusu çevre kıkırdağa göre daha belirgin görünür. Altı ay içerisinde belirginliğinin azalması çevre kıkırdakla aynı olması beklenir.^[91] Otolog kondrosit implantasyonu uygulanan hastaların %50'sinin MR ile takiplerinde periostal greftin kısmen ya da tamamen ayrıldığı gözlenmiştir. Buna karşın defekt dolum oranları değişmemiştir. Periostun ayrılmasına kadar geçen süre kondrositlerin tutunmasına yetmektedir. Ancak ayrılmış periostun çıkarılması sıklıkla gerekmekte ve bu da ACI girişiminin morbiditesinin bir kısmını oluşturmaktadır.^[91] İnterkondiler çentiğe yakın OKD olgularında sıklıkla greft hipertrofisine ve çentiğe doğru osteofit oluşumuna rastlanmaktadır. Bu bulguya bahsedilen bölgede defektin tam kapatılmasındaki zorluk, periostal flebin dikileceği kıkırdak eksikliği ya da büyüme için potansiyel bir boşluk olması nedeniyle sık rastlanmaktadır.^[91] Kıkırdak iyileşmesinin erken dönemlerinde iyileşme dokusu santrale doğru çökük görünür. Zamanla bu doku yükselerek eklem seviyesine gelir. Ancak bu kalınlaşma kıkırdaktan çok subkondral kemiğin büyümesi sonucudur. Bu bölgede oluşan fibrin pıhtının ya da kıkırdağın kemikleşmesi bu fenomeni açıklayabilmektedir.^[91] dGEMRIC (Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage) tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde 12. aya kadar yeni kıkırdağın glikozaminoglikan içeriği çevre ve uzak kıkırdağa göre az ancak 12. ay ve sonrasında benzer bulunmuştur.^[94]

Tamir dokusuyla sağlam kıkırdak arasında sıvı bulunması fissür göstergesidir. Otolog kondrosit

implantasyonundan sonra sıklıkla görülen bir bulgudur. Bir çalışmada bu görüntünün normal bir iyileşme belirtisi olduğu ve erken dönemde fissür anlamına gelmediği bildirilmiştir. Ancak büyük fissürler tamir dokusunun sağlam kıkırdak ile birleşemediğini göstermektedir.^[91] Tamir dokusu normal kıkırdak göre daha fazla sıvı geçirgendir. Dolayısıyla sıvı içeriği daha fazladır. Yük altında daha hızlı deforme olur ve bu nedenle birleşme yerinde normal kıkırdaktan ayrılır.^[9] Subkondral kemiğin defekt içine doğru aşırı büyümesi başarısız tedavi ile ilişkilidir.^[91] Ayrıca MR görüntülemesinde defekt dolusunda ve entegrasyonunda eksiklik, subkondral laminanın bütünlük kaybı, yüksek sinyal yoğunluğu, ödem olmaması kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.^[95]

KOMPLİKASYONLAR

Otolog kondrosit implantasyonuna bağlı komplikasyon insidansı %3.8'dir. Ancak bu bildirilmiş komplikasyonlar olup gerçek rakamın daha büyük olduğu düşünülmektedir.^[96] En sık görülen komplikasyonlar yeni oluşan kıkırdağın hipertrofisi (%5), yeni oluşan kıkırdak ile çevre kıkırdağın yetersiz birleşmesi (%4), greft oluşma kusuru ya da yetersiz oluşması (%3) ve delaminasyon, yani yeni oluşan kıkırdağın subkondral kemikten ayrılmasıdır (%3).^[61,96]

Otolog kondrosit implantasyonu girişiminden sonra hastaların tekrar bir cerrahi geçirme ihtimali yüksektir. Tekrar girişim geçirme oranları %17 ile %57 arası geniş bir aralıkta bildirilmektedir.^[26,61,97,98] Yaş ya da defekt büyüklüğü ile revizyon insidansı arasında bağlantı yoktur.^[61] En fazla tekrar cerrahi gerektiren sorun periostun hipertrofisi ya da ayrılmasıdır.^[13] Periost hipertrofisi hastaların %22-40'ı arasında görülmekte, bunların da %13-19'u semptomatik olmaktadır.^[10,20,97,99] Hipertrofinin nedeni, periostun sürtünme ile uyarılması ve aşağıdan gelen yeni kıkırdağın iteklemesi olduğu düşünülmektedir.^[97] Önceden iyi olan dizde takılma ile ağrı ve efüzyon periost hipertrofisini düşündüren bulgulardır.^[87] Birçok çalışmada hipertrofik dokunun debridmanının ve bunu takip eden basmadan mobilizasyon evresinin tedavi edici olduğu savunulmuştur. Ancak bazı yazarlar greft hipertrofisi sonrası hasta tatmininde düşüş olduğunu bildirmişlerdir.^[97] Periost hipertrofisinin başarısız tedavi anlamına gelmemesi gerektiği savunulmaktadır.^[26] Shaver ile hipertrofik dokunun eksizyonu fazla agresif debridman yaparak iyileşme dokusuna zarar verebilmektedir. Bu nedenle hipertrofik dokunun bipolar koter ya da radyofrekans cihazı ile traşlanması önerilmektedir.^[61] Hastaların %25'inde periost grefti yerinden ayrılmaktadır.^[20] Bu da bazen eksizyon gerektirebilmektedir.

Delaminasyona %14 oranında rastlanmaktadır. Bu daha çok ameliyattan sonraki dokuz ay içinde görülmektedir. Tamir dokusunun bir kısmının görünmemesi ya da bu dokuyla subkondral kemik arasında sıvı bulunması MR görüntülemesinde delaminasyon bulgularıdır.^[91] Tedavide ayrılan kıkırdak debride edilerek kalan defekt alanına uygun tedavi uygulanır.^[61] Kıkırdak birleşme kusuru en sık medial femoral kondilde en az patellada görülür. Bu duruma neden olarak, patelladaki makaslama kuvvetlerinin birleşme üzerinde uyarıcı etkisi olabileceği öngörülmektedir.^[61] Birleşme kusurunda defektif bölgeye kemik iliği uyarıcı yöntemler uygulanabilir. Yetersiz iyileşme dokusunda ise defekt alanı önemlidir, eğer 2 cm²'den küçükse mikrokirik ya da osteokondral greft uygulanabilir. Daha büyük defektlere ise yine ACI uygulanabilir. Artrotomiye bağlı artrofibrozis'e %2 oranında rastlanmaktadır.^[61]

Otolog kondrosit implantasyonu-C'de hipertrofi %3-10, entegrasyon kusuru ise %25 oranında görülmektedir.^[68] Hipertrofi gelişen olguların hiçbiri revizyon gerektirecek kadar şiddetli olmamaktadır.^[87] Kollajen membran kullanımında işin içinde periosttaki gibi mezenkimal kök hücreler ve büyüme faktörleri olmadığından hipertrofi beklenmemektedir. Komplikasyon oranları karşılaştırıldığında ACI'da %27, ACI-C'de %12 olarak bulunmuştur.^[61] Birleşme kusuru ACI-C ve matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu (MACI)'unda daha fazla, ACI'da ise ender görülmektedir.^[61] Çevre kıkırdağı olmayan, kapsanmayan defektlerde MACI daha başarılı olmakta ve delaminasyona da en az bu yöntemde rastlanmaktadır.^[61] Bunun yanında yetersiz iyileşme en az ACI-C'de görülmektedir.

İlk iki yıldan sonra sık görülen bir bulgu da defekt sınırındaki sağlam kıkırdağın bozulmasıdır. Bunun nedeni olarak da, debridman sırasında sağlam görünen, ancak mikroskopik seviyede zarar görmüş olan çevre kıkırdağın zaman içinde bozulması düşünülmüştür.^[97]

TALUSTA ACI

Talusta osteokondral yaralanmalar ayak bileği burkulmalarının %6.5'inde gelişir.^[100] Ayak bileğinin değerlendirilmesinde ön-arka, lateral ve mortis grafilerinin çekilmesi gerekir. Osteokondritis dissekans şüphelenilen tüm hastalarda MR görüntüleme edinilmelidir. Düşük evreli stabil lezyonlarda en az altı hafta konservatif tedavi denenmelidir. Genç hastalarda bu süre uzatılabilir. Konservatif tedavi immobilizasyon, ağırlık taşımada kısıtlama ve fizik tedaviden oluşur. Fizik tedavide kuvvetlendirme, proprioseptif

egzersizler ve ayak bileği hareket aralığı çalışmaları uygulanır. Talusun OKD'sinde konservatif tedavinin başarısı %25-38 arasında bildirilmiştir.^[100] Konservatif tedavi başarısız olduğunda ya da yüksek evreli instabil lezyonlarda tanısal artroskopi planlanmalıdır. Tanısal artroskopi planlanan hastalardan dizden kıkırdak doku alınma olasılığına karşı bilgilendirilmiş onam alınması da unutulmamalıdır.^[100] Talusun OKD'sinde gevşek osteokondral fragmanların metal ya da biyobozunur vidalarla tespiti ile %56 iyi sonuç alınabilmektedir.^[100] Buna karşın çok sağlam olmayan fragmanın tespiti %92 oranında başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.^[101]

Anterior lezyonlara anteromedial ya da anterolateral artrotomi ile ulaşılabilir. Santral bölgeler için malleol osteotomisi gerekir. Osteotomi yükseklik ve eğim açısı defekt yerleşimine göre planlanır. Manyetik rezonans görüntüleme periostun karşı kıkırdağa dikilebileceği kadar yer sağlayacak bir açı planlanır. Yaklaşımda yetersiz kalırsa malleol tarafından bağ gevşetmesi de yapılabilir. Malleol osteotomi seviyesine çok dikkat edilmelidir. Çok aşağıda kalırsa görüntü engellenecek, çok yukarıda kalırsa tibianın eklem yüzü zarar görecektir.^[55,102]

Ayak bileğindeki en küçük kıkırdak eksiğinin eklem biyomekaniğini bozabileceği düşünülerek kıkırdak dokunun buradan alınmaması yönünde hekimler uyarılmaktadır.^[100] Dizden 3x4 mm genişliğinde 10 mm uzunluğunda üç adet kıkırdak şerit alınır.^[100] Ancak bazı kliniklerde kıkırdak doku talus anterior kenarından alınabilmektedir. Tam dorsifleksiyon ile kıkırdağa rahatlıkla ulaşılabilindiği ve iki-üç adet 2x3 mm'lik parçalar alınabileceği bildirilmiştir.^[55,102] Hatta talusta ayrılmış OKD fragmanı üzerinden alınan kıkırdak dahi hücre kaynağı olarak kullanılmıştır.^[103]

Kıkırdak dokular laboratuvara ulaştırıldıktan sonra iki-üç hafta içinde kondrosit süspansiyonu teslim alınır. Defekt boyut ve şeklini belirlemede şablon olarak alüminyum folyo kullanılabilir. Periost grefti distal tibia anterior yüzünden tibialis anterior ve ekstansor communis brevis yapışma yeri mobilize edilerek alınır. Aynı bölgeden kemik defektleri için kemik grefti de alınabilir. Kemik grefti için 10x10 mm'lik bir kemik pencere açılır. Greft alınır ve kortikal pencere yerine yerleştirilir. Kemik grefti iliyak kanattan da alınabilir. Nekrotik kemik debride edildikten sonra bir K-teli ile sağlam kemiğe doğru delikler açılır. Kanama kontrolü için trombin emdirilmiş pamuk pediler kullanılabilir. Periost 5/0 PDS (Polidioksanon) ile defekt üzerine dikişlerle tutturulur ve fibrin yapıştırıcı ile mühürlenir.^[102] Defektin tam kapatıldığını teyit etmek için kateterden önce

izotonik verilir. Bu izotonik geri çekilir. Çok basınçlı vermemeye ve çekmemeye özen gösterilmelidir. Basınçlı sıvı verildiğinde greft kenarlarından kaçak olabilir. Şiddetle geri çekildiğinde ise greft kemiğe kadar inip yapışabilir.^[55] Hücre süspansiyonu defekt içine verilir ve son dikiş kapatılır. Malleol osteotomisinin tam anatomik redüksiyon ve tespiti çok önemlidir. Küçük bir oynama bile ayak bileği biyomekaniğinde büyük değişikliklerle sonuçlanabilir. Bağ gevşetmesi yapıldı ise veya anterior talofibuler ya da kalkaneofibuler bağlar yırtık ise distal fibulaya dikiş çapaları yerleştirilerek anatomik onarım, yani modifiye Brostrom tekniği ile onarım yapılır.^[100]

Kırk sekiz saat sonra CPM ve pasif hareket başlanır ve günde altı saat olmak üzere dört hafta devam edilir. Altıncı haftada kısmen, sekizinci haftada tam yük verilerek bastırılır.^[102] İlk iki hafta menteşeli ayak bilekliği kullanılır. On iki gün varis çorabı giydirilir. Onikinci günden sonra aktif ve pasif egzersizlere başlanır. Dördüncü haftada yüzme, havuz egzersizleri, dirençsiz bisiklet uygulanabilir. Altıncı haftaya kadar tam hareket aralığı edinilmeye çalışılır. Altıncı haftadan sonra kapalı zincir kinetik egzersizleri ve dirence karşı bisiklet egzersizlerine geçilir. Altıncı ayda koşmaya, sekizinci ayda ise atletik aktivitelere geçilir.^[55]

Talusun ACI ile tedavisi için dizden kıkırdak alınmasından bir yıl sonra hastaların üçte birinde Lysholm diz skorunda %15'lik bir azalma tespit edilmiştir.^[104] Az sayıda hastada talusta ACI uygulaması ile tüm hastalarda defekt kapanması sağlanabilmiş, ancak bir kısmında 1 mm kadar depresyon kalmıştır.^[101] Sandviç tekniği ile talusun osteokondral defektlerinin tedavi edildiği bir çalışmada, iki-beş yıllık takip sonucunda, tüm hastalarda tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.^[105]

PERİKONDRIUM VE PERİOST İMPLANTASYONU

Periostun kambiyum tabakası pluripotenttir ve hialin kıkırdağa dönüşebilir.^[106] Kıkırdak defektlerine yerleştirilen perikondrium ya da periostun kıkırdak iyileşmesi ile sonuçlanabileceğini gösteren çalışmalar vardır.^[48,107] Kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde, periost ya da perikondrium greftleri tek başlarına kullanıldığında, hastanın yaşı, tedavi sonucunu belirleyen en önemli etkidir. Küçük eklemlerde yapılan bir çalışmada 20 yaşından küçüklerde %75, 20'li yaşlarda %66, 40 yaşından sonra ise %0 iyi sonuç bildirilmiştir.^[108] Periost greftleme ile %96 tatminkar sonuç elde edildiği bildirilmiştir.^[106] Patellanın kondral defektlerinde periost artroplastisi abrazyona göre hem ağrının azaltılmasında hem de işlevsel skorlarda daha başarılı bulunmuştur.^[109]

Perikondral greftleme için greft göğüs duvarı yanından yapılan oblik insizyonla alt kostaların birinin üzerinden kondrojenik tabakasını da içerecek şekilde perikondrium alınmaktadır.^[110] Perikondral greftleme ile 25 hastanın hepsinde tatminkar sonuç alınmış ve histolojik incelemede artiküler kırıkdağa benzeyen iyileşme dokusu elde edilmiştir.^[110] Bu kadar iyi sonuçlara karşın bu yöntem yeteri kadar yaygınlaşmamıştır. Nitekim başka bir çalışmada başarı oranı %38 olarak bildirilmiştir.^[111] Perikondral greftleme sonrası defektin büyük bir kısmı kemik ile dolmuş, bu durumun, subkondral kemiğin defekte doğru ilerlemesinden mi yoksa perikondriumun kalsifikasyonundan mı kaynaklandığı açıklanamamıştır.^[112] Periost ya da perikondrium implantasyonu bazı başarılı sonuçlar elde edilmişse de daha kaliteli bir kırıkta elde edebilmek için yeni yöntem arayışına girilmiştir.^[113]

KAYNAKLAR

- Chesterman PJ, Smith AU. Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg [Br]* 1968;50:184-97.
- Bentley G, Greer RB 3rd. Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. *Nature* 1971;230:385-8.
- Grande DA, Singh IJ, Pugh J. Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation. *Anat Rec* 1987;218:142-8.
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:889-95.
- Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002;30:2-12.
- Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85-A Suppl 2:17-24.
- Jones DG, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:2502-20.
- Brittberg M, Tallheden T, Sjögren-Jansson B, Lindahl A, Peterson L. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S337-48.
- Brittberg M. Autologous chondrocyte transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367 Suppl):S147-55.
- Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2000;374:212-34.
- Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res* 1996;326:270-83.
- Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res* 1989;7:208-18.
- Browne JE, Anderson AF, Arciero R, Mandelbaum B, Moseley JB Jr, Micheli LJ, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop Relat Res* 2005;436:237-45.
- Baums MH, Heidrich G, Schultz W, Steckel H, Kahl E, Klinger HM. Autologous chondrocyte transplantation for treating cartilage defects of the talus. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:303-8.
- Bobic V, Noble J. Articular cartilage--to repair or not to repair. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82:165-6.
- Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005;15:220-6.
- Erggelet C, Sittlinger M, Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy* 2003;19:108-10.
- Strauss EJ, Goodrich LR, Chen CT, Hidaka C, Nixon AJ. Biochemical and biomechanical properties of lesion and adjacent articular cartilage after chondral defect repair in an equine model. *Am J Sports Med* 2005;33:1647-53.
- Bhosale AM, Myint P, Roberts S, Menage J, Harrison P, Ashton B, et al. Combined autologous chondrocyte implantation and allogenic meniscus transplantation: a biological knee replacement. *Knee* 2007;14:361-8.
- Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, Briggs TW. An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg [Br]* 2009;91:997-1006.
- Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S349-61.
- Gillogly SD, Voight M, Blackburn T. Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;28:241-51.
- Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999;18:13-44.
- Vanlauwe J, Almqvist F, Bellemans J, Huskin JP, Verdonk R, Victor J. Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: the place of autologous chondrocyte implantation. *Acta Orthop Belg* 2007;73:145-58.
- Minas T, Chiu R. Autologous chondrocyte implantation. *Am J Knee Surg* 2000;13:41-50.
- Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg [Am]* 2007;89:2105-12.
- Halbrecht JL, Klick BC. Improvement in bone homeostasis following autologous chondrocyte implantation of the knee. *Orthopedics* 2006;29:61-9.
- Gillogly SD, Myers TH. Treatment of full-thickness chondral defects with autologous chondrocyte implantation. *Orthop Clin North Am* 2005;36:433-46.
- O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. A follow-up report at one year. *J Bone Joint Surg [Am]*

- 1988;70:595-606.
30. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med* 2009;37:902-8.
 31. Micheli LJ, Moseley JB, Anderson AF, Browne JE, Erggelet C, Arciero R, et al. Articular cartilage defects of the distal femur in children and adolescents: treatment with autologous chondrocyte implantation. *J Pediatr Orthop* 2006;26:455-60.
 32. Micheli L, Curtis C, Shervin N. Articular cartilage repair in the adolescent athlete: is autologous chondrocyte implantation the answer? *Clin J Sport Med* 2006;16:465-70.
 33. Romeo AA, Cole BJ, Mazzocca AD, Fox JA, Freeman KB, Joy E. Autologous chondrocyte repair of an articular defect in the humeral head. *Arthroscopy* 2002;18:925-9.
 34. Akimau P, Bhosale A, Harrison PE, Roberts S, McCall IW, Richardson JB, et al. Autologous chondrocyte implantation with bone grafting for osteochondral defect due to posttraumatic osteonecrosis of the hip—a case report. *Acta Orthop* 2006;77:333-6.
 35. Macmull S, Biant LC, Bentley G. Extended scope of autologous chondrocyte implantation for osteochondral injuries following septic arthritis: a case report. *Knee* 2010;17:242-4.
 36. Sharpe JR, Ahmed SU, Fleetcroft JP, Martin R. The treatment of osteochondral lesions using a combination of autologous chondrocyte implantation and autograft: three-year follow-up. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87:730-5.
 37. Gillogly SD. Treatment of large full-thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *Arthroscopy* 2003;19 Suppl 1:147-53.
 38. Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:147-57.
 39. Farr J 2nd. Autologous chondrocyte implantation and anteromedialization in the treatment of patellofemoral chondrosis. *Orthop Clin North Am* 2008;39:329-35.
 40. Gigante A, Enea D, Greco F, Bait C, Denti M, Schonhuber H, et al. Distal realignment and patellar autologous chondrocyte implantation: mid-term results in a selected population. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:2-10.
 41. Farr J. Autologous chondrocyte implantation improves patellofemoral cartilage treatment outcomes. *Clin Orthop Relat Res* 2007;463:187-94.
 42. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85:223-30.
 43. Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85-A Suppl 2:106-10.
 44. Bradham DM, Horton WE Jr. In vivo cartilage formation from growth factor modulated articular chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res* 1998;352:239-49.
 45. Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, Minas T. Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older. *Am J Sports Med* 2008;36:2336-44.
 46. Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005;15:220-6.
 47. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85-A:185-92.
 48. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res* 2002;402:21-37.
 49. Yilmaz BC, Yilmaz C, Yilmaz NS, Balli E, Tasdelen B. Optimal transport time and conditions for cartilage tissue samples and expanded chondrocyte suspensions. *Orthopedics* 2010;33:25-9.
 50. Chaipinyo K, Oakes BW, Van Damme MP. The use of debrided human articular cartilage for autologous chondrocyte implantation: maintenance of chondrocyte differentiation and proliferation in type I collagen gels. *J Orthop Res* 2004;22:446-55.
 51. Tallheden T, Bengtsson C, Brantsing C, Sjögren-Jansson E, Carlsson L, Peterson L, et al. Proliferation and differentiation potential of chondrocytes from osteoarthritic patients. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R560-8.
 52. Munirah S, Ruszymah BH, Samsudin OC, Badrul AH, Azmi B, Aminuddin BS. Autologous versus pooled human serum for articular chondrocyte growth. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:220-9.
 53. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 2001;11:223-8.
 54. Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP. Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo. *Arthritis Rheum* 2001;44:1608-19.
 55. Baums MH, Heidrich G, Schultz W, Steckel H, Kahl E, Klinger HM. The surgical technique of autologous chondrocyte transplantation of the talus with use of a periosteal graft. Surgical technique. *J Bone Joint Surg [Am]* 2007;89 Suppl 2 Pt.2:170-82.
 56. Krishnan SP, Skinner JA, Bartlett W, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation? *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88:61-4.
 57. Briggs TW, Mahroof S, David LA, Flannelly J, Pringle J, Bayliss M. Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85:1077-83.
 58. Erggelet C, Kreuz PC, Mrosek EH, Schagemann JC, Lahm A, Ducommun PP, et al. Autologous chondrocyte implantation versus ACI using 3D-bioresorbable graft for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;27. [Epub ahead of print]
 59. Kreuz PC, Müller S, Ossendorf C, Kaps C, Erggelet C. Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R33.

60. Lee CR, Grodzinsky AJ, Hsu HP, Spector M. Effects of a cultured autologous chondrocyte-seeded type II collagen scaffold on the healing of a chondral defect in a canine model. *J Orthop Res* 2003;21:272-81.
61. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med* 2008;36:2091-9.
62. Minas T, Bryant T. The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint. *Clin Orthop Relat Res* 2005;436:30-9.
63. Niemeyer P, Kreuz PC, Steinwachs M, Köstler W, Mehlhorn A, Kraft N, et al. Technical note: the "double eye" technique as a modification of autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:1461-8.
64. van Dyk GE, DeJardin LM, Flo G, Johnson LL. Cancellous bone grafting of large osteochondral defects: an experimental study in dogs. *Arthroscopy* 1998;14:311-20.
65. Gikas PD, Morris T, Carrington R, Skinner J, Bentley G, Briggs T. A correlation between the timing of biopsy after autologous chondrocyte implantation and the histological appearance. *J Bone Joint Surg [Br]* 2009;91:1172-7.
66. O'Driscoll SW. Technical considerations in periosteal grafting for osteochondral injuries. *Clin Sports Med* 2001;20:379-402.
67. Ebert JR, Ackland TR, Lloyd DG, Wood DJ. Accuracy of partial weight bearing after autologous chondrocyte implantation. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1528-34.
68. Haddo O, Mahroof S, Higgs D, David L, Pringle J, Bayliss M, et al. The use of chondrogide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee* 2004;11:51-5.
69. Sgagliione NA, Miniaci A, Gillogly SD, Carter TR. Update on advanced surgical techniques in the treatment of traumatic focal articular cartilage lesions in the knee. *Arthroscopy* 2002;18(2 Suppl 1):9-32.
70. Grigolo B, Roseti L, De Franceschi L, Piacentini A, Cattini L, Manfredini M, et al. Molecular and immunohistological characterization of human cartilage two years following autologous cell transplantation. *J Bone Joint Surg [Am]* 2005;87:46-57.
71. Roberts S, Menage J, Sandell LJ, Evans EH, Richardson JB. Immunohistochemical study of collagen types I and II and procollagen IIA in human cartilage repair tissue following autologous chondrocyte implantation. *Knee* 2009;16:398-404.
72. Sohn DH, Lottman LM, Lum LY, Kim SG, Pedowitz RA, Coutts RD, et al. Effect of gravity on localization of chondrocytes implanted in cartilage defects. *Clin Orthop Relat Res* 2002;394:254-62.
73. Richardson JB, Caterson B, Evans EH, Ashton BA, Roberts S. Repair of human articular cartilage after implantation of autologous chondrocytes. *J Bone Joint Surg [Br]* 1999;81:1064-8.
74. Løken S, Ludvigsen TC, Høysveen T, Holm I, Engebretsen L, Reinholdt FP. Autologous chondrocyte implantation to repair knee cartilage injury: ultrastructural evaluation at 2 years and long-term follow-up including muscle strength measurements. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:1278-88.
75. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86-A:455-64.
76. Kamarul T, Selvaratnam L, Masjuddin T, Ab-Rahim S, Ng C, Chan KY, et al. Autologous chondrocyte transplantation in the repair of full-thickness focal cartilage damage in rabbits. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:230-6.
77. Henderson IJ, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH. Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85:1060-6.
78. Gilbert JE. Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg* 1998;11:42-6.
79. Henderson IJ, Lavigne P. Periosteal autologous chondrocyte implantation for patellar chondral defect in patients with normal and abnormal patellar tracking. *Knee* 2006;13:274-9.
80. Pascual-Garrido C, Slabaugh MA, L'Heureux DR, Friel NA, Cole BJ. Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation: prospective evaluation at average 4-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:335-415.
81. Fu FH, Zurakowski D, Browne JE, Mandelbaum B, Erggelet C, Moseley JB Jr, et al. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up. *Am J Sports Med* 2005;33:1658-66.
82. Giannini S, Vannini F, Buda R. Osteoarticular grafts in the treatment of OCD of the talus: mosaicplasty versus autologous chondrocyte transplantation. *Foot Ankle Clin* 2002;7:621-33.
83. Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S, Silvers H, Mandelbaum BR. Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:1675-765.
84. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008;36:235-46.
85. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:105-195.
86. Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, Yoshikawa H, Shino K. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy* 2009;25:531-52.
87. Steinwachs M, Kreuz PC. Autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee with a type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy* 2007;23:381-7.
88. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee* 2006;13:203-10.
89. Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998;27:739-44.

90. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9:358-63.
91. Brown WE, Potter HG, Marx RG, Wickiewicz TL, Warren RF. Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2004;422:214-23.
92. Tins BJ, McCall IW, Takahashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, et al. Autologous chondrocyte implantation in knee joint: MR imaging and histologic features at 1-year follow-up. *Radiology* 2005;234:501-8.
93. Glaser C, Tins BJ, Trumm CG, Richardson JB, Reiser MF, McCall IW. Quantitative 3D MR evaluation of autologous chondrocyte implantation in the knee: feasibility and initial results. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:798-807.
94. Gillis A, Bashir A, McKeon B, Scheller A, Gray ML, Burstein D. Magnetic resonance imaging of relative glycosaminoglycan distribution in patients with autologous chondrocyte transplants. *Invest Radiol* 2001;36:743-8.
95. Caumo F, Russo A, Faccioli N, Vecchini E, Costa A, Ricci M, et al. Autologous chondrocyte implantation: prospective MRI evaluation with clinical correlation. *Radiol Med* 2007;112:722-31. [Abstract]
96. Wood JJ, Malek MA, Frassica FJ, Polder JA, Mohan AK, Bloom ET, et al. Autologous cultured chondrocytes: adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:503-7.
97. Henderson I, Gui J, Lavigne P. Autologous chondrocyte implantation: natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome. *Arthroscopy* 2006;22:1318-1324.e1.
98. Zaslav K, Cole B, Brewster R, DeBerardino T, Farr J, Fowler P, et al. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. *Am J Sports Med* 2009;37:42-55.
99. Kreuz PC, Steinwachs M, Erggelet C, Krause SJ, Ossendorf C, Maier D, et al. Classification of graft hypertrophy after autologous chondrocyte implantation of full-thickness chondral defects in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1339-47.
100. Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation of the talus. *Arthroscopy* 2003;19 Suppl 1:129-37.
101. Koulalis D, Schultz W, Heyden M. Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus. *Clin Orthop Relat Res* 2002;395:186-92.
102. Koulalis D, Schultz W, Psychogios B, Papagelopoulos PJ. Articular reconstruction of osteochondral defects of the talus through autologous chondrocyte transplantation. *Orthopedics* 2004;27:559-61.
103. Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F, De Franceschi L, Facchini A. The detached osteochondral fragment as a source of cells for autologous chondrocyte implantation (ACI) in the ankle joint. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:601-7.
104. Whittaker JP, Smith G, Makwana N, Roberts S, Harrison PE, Laing P, et al. Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87:179-83.
105. Nam EK, Ferkel RD, Applegate GR. Autologous chondrocyte implantation of the ankle: a 2- to 5-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37:274-84.
106. Lorentzon R, Alfredson H, Hildingsson C. Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6:202-8.
107. Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1405-18.
108. Seradge H, Kutz JA, Kleinert HE, Lister GD, Wolff TW, Atasoy E. Perichondrial resurfacing arthroplasty in the hand. *J Hand Surg Am* 1984;9:880-6.
109. Spahn G, Kirschbaum S. Operative treatment of deep chondral defects of the patella: results after abrasive arthroplasty and periosteal arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13:352-6.
110. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72:1003-7.
111. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull* 2008;87:77-95.
112. Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop Relat Res* 1999;365:149-62.
113. Koulalis D, Schultz W, Heyden M, König F. Autologous osteochondral grafts in the treatment of cartilage defects of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12:329-34.