



Kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu

Matrix guided autologous chondrocyte implantation in treatment of cartilage injuries

Cengiz Yılmaz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Otolog kondrosit implantasyonunda hücre süspansiyonu kullanılır. Periost defekt üzerinden su geçirmez bir şekilde kapatılır ve kıkırdağa dikiş atılır. İkinci seansta artrotomi yapmak gerekir. Artrotomi ve periost grefti kullanımı komplikasyonlara açıktır. Standart tek katman hücre kültürü koşulları kondrositleri fenotipik olarak geri farklılaşmaya zorlamaktadır. Hücre süspansiyonu enjeksiyonu homojen olmayan dağılıma neden olur, hücreler periost greftinden sızarak kaybolabilir ve cerrahi süresi uzundur. Bu sorunlara çözüm amacıyla 1999 yılında matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu tanımlanmıştır. 2002 yılından itibaren üç boyutlu biyobozunur matrikslerin kullanıldığı ve otolog kondrosit implantasyonunun ikinci nesli olan matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kıkırdak yaralanmaları; hücre kültürü; kondral; kondrosit; matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu; matriks; osteokondral; tedavi.

Cell suspensions are used in autologous chondrocyte implantation. Periosteum is covered water-tight over the defect suturing it to the in tact cartilage. Second session requires arthrotomy. Arthrotomy and the use of periosteum are prone to complications. Standard monolayer cell culture conditions force chondrocytes to phenotypic dedifferentiation. Injection of suspension results in non-homogenous distribution of cells, these cells may be lost by leakage through the periosteal graft and surgical time is long. To solve these problems, matrix guided autologous chondrocyte implantation was described in 1999. Since 2002, matrix guided autologous chondrocyte implantation, in which three dimensional biodegradable matrixes are used and which is referred to as the second generation autologous chondrocyte implantation, has been used as a treatment modality.

Key words: Cartilage injuries; cell culture; chondral; chondrocyte; matrix associated autologous chondrocyte implantation; matrix; osteochondral; treatment.

Kıkırdak iyileşmesinin en büyük sorunu iyileşmeyi sağlayacak hücrelerin bulunmamasıdır. Kondrositler kendi lakünlerinin içerisinde aramaddenin devamlılığını sağlarlar. Kıkırdak yaralandığında defekte doğru bir miktar matriks akışı olur ama bu defekti doldurabilecek düzeyde değildir. Kondrositler de lakünlerinden çıkıp defekte göç etme özelliğine sahip değildirler. Kemik iliğinde bulunan kök hücreler ise subkondral kemiğin bütünlüğü korunduğu sürece defekte ulaşamazlar. Diğer dokular iyileşirken vasküler bir giriş ve bununla birlikte dokuyu ve matriksi oluşturacak hücrelerin iyileşme bölgesine göçü olur. Ancak kıkırdak iyileşmesinde vasküler bir doku da yoktur. Bu

nedenle hücreler başka bir kaynaktan sağlanmalıdır. Bunun bir yolu kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelerin (MKH) defekte göçünü sağlamak, bir diğeri de kondrositlerin dışarıdan defekt içine implantasyonudur.^[1] Bu amaçla geliştirilen otolog kondrosit implantasyonunun (Autologous chondrocyte implantation; ACI) teknik dezavantajları vardır. Bu yöntemde hassas bir hücre süspansiyonu kullanmak, periostu su geçirmez bir şekilde kapatmak ve bu nedenle kıkırdağa dikiş geçirmek gerekir. İkinci seansta artrotomi yapmak gerekir ki artrotomi ve periost grefti kullanımı komplikasyonlara açıktır.^[2] Standart tek katman hücre kültüründe kondrositler fenotipik olarak geri

• İletişim adresi: Dr. Cengiz Yılmaz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 33079 Mersin.
Tel: 0324 - 336 43 13 Faks: 0324 - 336 43 13 e-posta: cengizyilmaz33@gmail.com

• Geliş tarihi: 10 Şubat 2010 Kabul tarihi: 10 Nisan 2010

farklılaşmaya zorlanmaktadır. Hücre süspansiyonu enjeksiyonu, homojen olmayan dağılıma ve periost greftinden sızarak hücre kaybına neden olmaktadır, ayrıca cerrahi süreside uzundur.^[3] Bu sorunlara çözüm bulmak amacıyla 1999 yılında matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu (Matrix-guided autologous chondrocyte implantation; MACI) tanımlanmıştır. 2002 yılından itibaren ACI'nın ikinci nesli olan ve üç boyutlu biyobozunur matrikslerin kullanıldığı MACI yöntemi klinik kullanıma girmiştir.^[2,4]

Doku mühendisliği üç ana bölümden oluşur: Hücreler, matriks ve büyüme faktörleri. Matriksin görevi hücreleri canlı tutarak eşit dağılımını sağlamak, erken dönemde yeterli biyomekanik destek vermek ve kondrosit farklılaşmasına ve aramaddede salınımına destek olmaktır. Kondrositler küresel fenotiplerini, yani farklılaşmış morfolojilerini ancak üç boyutlu bir matriks içinde koruyabilmektedirler. Uzun süreli kültür ortamı kondrositlerin fibroblast morfolojisine dönmelerine ve daha çok tip I kollajen sentezlemelerine neden olmaktadır.^[5] Üç boyutlu ortamda ise tip II kollajen ve agrekan sentezlemektedirler.^[6,7] Matrikse hücrelerin tutunması gerekir. Tutunmayan hücreler defekt içerisinde duramayarak kaybolacaktır. Ayrıca tutunmayan hücreler çoğalamaz ve aramaddede üretmezler.^[1] Matriksler ve kıkırdak aramaddesi hücreleri, defekt içerisinde tutunmalarını ve işlevlerini sürdürmelerini destekleyecek yapısal çatılar oluşturmaktadır.^[1] Matriks olarak en sık kollajen ve hyaluronan temelli malzemeler kullanılmaktadır.^[4] Hücrelerin eşit dağılımını sağlamak için ilk olarak tip I ve tip III kollajenden oluşan membran kullanılmış, kondrositler bu membran üzerine ekilerek implante edilmiştir.^[8] Kollajen membrana ekilen hücrelerin, homojen dağılım gösterdikleri ve kondrosit fenotiplerini korudukları bildirilmiştir.^[9]

MATRİKSLE

Hücrelere ya da büyüme faktörlerine dayalı tedavilerde iyileşme ilerleyene kadar hücrelerin ya da büyüme faktörlerinin defekt içerisinde tutulmalarını sağlayacak matrikslere ihtiyaç vardır. Bu amaçla kemik matriksleri, kollajenler, hyaluronan, fibrin, karbon fiberler, poroz polilaktik asit, politetrafloroetilen polimer ve bunlara benzer birçok polimer denenmiştir.^[10] İdeal matriks, hücreler kendi çevrelerini oluşturana kadar destek sağlayan geçici bir çatı oluşturmaktadır. Kondrositlerin kendi matriksini oluşturma hızında yani birkaç ay içerisinde yok olması gerekir.^[8,11] İdeal matriks ayrıca iyi tespit edilebilmeli, hücreleri koruyabilecek mekanik güce sahip olmalı, toksik ve sitotoksik olmamalı, hücre tutunmasına uygun ve biyobozunur olmalı, yeni kıkırdak remodele oldukça matriksin

yerini alabilmeli ve enflamasyonu uyarmamalıdır.^[1] Tip I kollajen fibroblastik hücre morfolojisini uyarmakta ve hücreleri bu yönde yönlendirerek fibröz aramaddede üretmektedir. Tip II kollajen ise kondroblastik morfolojiyi uyararak GAG (glukozaminoglikan) aramaddesini üretmeye yönlendirir.^[12] Bir matriksin por büyüklüğü azaldıkça (<50 mikrometre) sağlamlığı artar, ancak hücreleri daha çok fibroblastik morfolojiye yönlendirir.^[12]

Chondrogide (Geistlich Pharma, Wolhusen, İsviçre) ve Maix (Matricel, Hezoe nrath, Almanya) domuz kaynaklı tip I ve tip III kollajenden oluşan iki katmanlı bir membrandır. Tip I kollajenden oluşan düzgün ve tip III kollajenden oluşan pürüzlü yüzeyleri vardır. Düzgün yüzey sıvılara geçirgen ancak hücrelere değildir. Bu durum yüzey hücrelerin kaybını engellerken enflamatuvar proteinlerin tamir bölgesine girmesine karşı da bariyer oluşturur.^[4] Pürüzlü yüzey ise hücre tutunmasına ve çoğalmasına olanak verecek matriks özelliğindedir. Kıkırdak matriksi oluştuğunda bozunur.^[13] Hücre ekilerek pazarlanan hali MACI'dir (Verigen, Leverkusen, Almanya).^[14] Tip I/III kollajen membranda hücre farklılaşması hyaluronana kıyasla daha geç, tip II kollajen sentezi daha az olmakta, ancak hücre dizilimi doğal kıkırdakta daha çok benzerdir. Hyaluronan ve jelatine ise hızlı farklılaşma ve yüksek miktarda tip II kollajen sentezi olur. Fakat hücre dağılımı doğal kıkırdakta benzemez.^[15]

Hyaff 11 (Fidia Advanced Biopolymers Laboratories, Abano Terme, İtalya) hyaluronik asitin benzil esteridir. Yirmi mikrometre kalınlığında liflerin oluşturduğu değişken aralıklara sahip bir dokumdur. Hücre tutunmasına, grup oluşturmaya ve aramaddede sentezlemesine destek olur. Kondrositlerin üretilerek üzerine ekilmiş hali Hyalograft C (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, İtalya) adıyla pazarlanmaktadır.^[2] Kondrosit kültürü sırasında rekombinan insan büyüme faktörleri de kullanılmaktadır. Sekiz milyon hücre ekilerek teslim edilmektedir.^[2] Hyaluronik asit esteri membranın kondrosit tutunmasını desteklediği ve yerleşen kondrositlerin tip II kollajen ve agrekan sentezlediği, tip I kollajen sentezinin ise baskılandığı gösterilmiştir.^[8,16] Hyalograft C defekte sıkıştırılarak tespit edilebilmektedir. Ayrıca dikişe ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu nedenle artroskopik olarak da uygulanabilmektedir.^[2] On iki aylık histolojik incelemelerde hyalin benzeri kıkırdak elde edildiği bildirilmiştir.^[2]

BioSeed (Biotissue Technologies, Freiburg, Almanya) mekanik olarak dengeli ancak biyobozunur bir polimer jel kullanılmaktadır.^[8] Bundan sonra aynı firma tarafından BioSeed-C geliştirilmiştir. Bu yeni jel yapı olarak poliglukolik asit ve polilaktik asit ortak

polimeri olan polyglactin (vicryl) ve polydioxanone'dur. Poroz üç boyutlu tekstil polimer bir iskelet oluşturur. Kondrositler fibrin jel içinde bu polimere yerleştirilir. Polimerin proteoglikan sentezini, kondrosit çoğalmasını, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını desteklediği gösterilmiştir.^[17] Oluşan kıkırdığın çevre dokuyla ve subkondral kemikle entegre olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmış ve klinik sonuçları tatminkar olarak bildirilmiştir.^[4,17]

CaReS (Arthro Kinetics, Esslingen, Almanya) tip I kollajen jel matriks içine yerleştirilen otolog kondrositler ile elde edilen bir implanttır. Fibrin yapıştırıcı ile yapıştırılmaktadır. İki yıllık takipte hastaların %85'inin klinik olarak memnun olduğu bildirilmiştir.^[18,19] CaReS'i kemik greftlemesi üzerine de uygulayarak klinik skorlarda düzelleme elde etmişlerdir.^[20] Uygulama için defektin sağlam kıkırdakla çevrili olması gerekmektedir. Hücre kültürü işlemi 10 günde tamamlanmaktadır ancak teslim edilen hücre sayısı ile ilgili bir bilgiye ulaşılamamıştır.

BioCart(TM) II (ProChon Biotech Ltd, Ness Ziona, İsrail) fibrin hyaluronan matriksi ve üretilmiş kondrositlerden oluşur. Homolog fibrinojen ve rekombinant hyaluronan ortak polimeridir. Polimerizasyon sonrasında liyofilize edilir. Üretimde otolog serum ve büyüme faktörleri kullanılır. Santimetre kareye 400.000 hücre ekilir. Fibrin yapıştırıcı ile yapıştırılır.^[21] BioCart(TM) II fibrin hyaluronan iskelet ve otolog kondrositlerden oluşur.^[22]

Cartipatch (Tissue Bank of France, Lyon, Fransa), agaroz - aljinat hidrojel doku iskeletidir. Agaroz - aljinat hidrojel süspansiyonunun 1 ml'sinde 10 milyon kondrosit bulunmaktadır. Yosunlardan elde edilir. Kalite garantisi için yaşayan hücre oranı, mikrobiyolojik tetkik ve tip II kollajen ve aggregan varlığı için immünohistokimyasal incelemeden geçmektedir.^[3] Bir çalışmada aljinat bazlı biyoyumlu ve biyobozunur boncuklara allojenik kondrosit üretilerek ekilmiş ve 21 hastaya uygulanmıştır. Altıncı ayda belirgin iyileşme görülürken 12. ay kontrollerinde klinik sonuçlar bozulmuştur.^[23,24]

Atelocollagen (Koken Co. Ltd, Tokyo, Japonya) tip I kollajen jeldir. Tip I kollajenin telopeptid kısımları antijenik özelliklerini belirler. Bu telopeptidlerin kaldırılması ile atelocollagen oluşur.^[5] Dezavantajı periost ile kaplanmış defekt içine yerleştirilmesi gereksinimidir.^[4] Ortalama 2.75 milyon hücre içermektedir.^[5]

NeoCart (Histogenetics Co, Waltham, MA, ABD) tip I kollajen matriks üzerine ekilmiş kondrosit kullanır. Yirmi dört ay takipte sekiz hastanın altısında stabil implant, periferik entegrasyon, defektin dolması,

ilerleyici olgunlaşma ve organize kıkırdak oluşumu izlenmiştir.^[25]

Yukarıdaki matriks ve ürünler yanında çok sayıda biyomateryal doku iskeleti olarak denenmiştir. Bunların arasında biyoaktif cam, demineralize kemik matriksi, hyaluronan, hidroksiapatit, polilaktik asit, poliglaktolik asit, karbon fiber, kollajen, fibrin ve alginat vardır.^[1] Suni matriksler biyobozunur olmalı, uygun sürede bozulmalı, biyoyumlu olmalı ve hücre kolonizasyonuna izin vermelidir.^[26] Kondroitin sülfat-A ve çitosan (chitosan) matriks, proteoglikan ve tip II kollajen sentezini uyarmakta ancak mitozu engellemektedir.^[27] Liyofilize allojenik kıkırdak matriks deneysel olarak başarılı bulunmuştur.^[28,29] Tip II kollajene ekilmiş kondrositlerle yapılan deneysel çalışmada oluşan kıkırdığın normalden 20 kat daha yumuşak olduğu gösterilmiştir.^[30]

Ticari formları bulunan iskeletlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada jel sistemlerinin daha homojen hücre dağılımı sağladığı, daha fazla tip II kollajen salgılanmasını desteklediği bildirilmiştir. Membran tipi iskeletlerde hücreler birden fazla tabakalar halinde yerleşmektedir. Ancak jel sistemlerinin mekanik özellikleri defekt tedavisinde sorun yaratabilmektedir. Belki de her iki tipin birlikte kullanımı ile daha iyi sonuç alınabilecektir.^[31]

FİBRİN YAPIŞTIRICI

Fibrin, trombin varlığında fibrinojenin polimerizasyonu ile oluşur. Şekil verilebilen, sitotoksitesiz olmayan, biyoyumlu ve biyobozunur bir maddedir. Fibrin yapıştırıcı kondral ve osteokondral fragmanların tespitinde kullanılmaktadır.^[32] Tespit gücü başta yetersiz görünmekle birlikte zamanla artmaktadır.^[33] Fibrin yapıştırıcının hücre taşıyıcısı olarak kullanıldığı yayınlar vardır ancak çabuk bozunduğu bildirilmiştir. Otojen fibrin ve kondrositlerden üretilen bir implantın koyunlarda denendiği bir çalışmada hem çevre kıkırdak hem de subkondral kemikle mükemmel entegrasyon ve 12 haftada hiyalin kıkırdak oluşumu sağlandığı bildirilmiştir.^[34] Başka bir çalışmada otolog kondrositler üç boyutlu bir matriks ve fibrin yapıştırıcı içinde kültür ortamında çoğaltılmış, elde edilen implanta otolog kondrogreft denilmiştir. On iki aylık takiplerde klinik skorlarda abrazyon artroplastisine kıyasla daha iyi sonuç elde edilmiştir.^[35] Ksenojenik fibrin yapıştırıcı içerisinde hücre göçünün engellendiği ancak otolog fibrin içinde hücrelerin daha rahat hareket edebildiği gösterilmiştir.^[36] Otolog fibrinin, hem kondrositlerin göçünü hem de çoğalmasını desteklediği ve hatta, içerisinde, kondrositlerin aramadde dahi salgılayabildiği bildirilmiştir.^[37,38] İyi sonuçlar bildiren yayınlara

karşın, fibrin yapıştırıcısının, hücre göçünü engellediğini, mekanik gücünün şüpheli olduğunu ve otojen olmayan fibrinin immün yanıtı neden olabileceğini bildirenler ve matriks olarak başarılı olmadığını söyleyenler de vardır.^[4,39,40] Klinik uygulamada hücre taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Otolog kondrositler ile karıştırılarak uygulanması sonucu bir yıllık takipte hastaların %58'inde tatminkar sonuç alınmıştır. Ancak uzun dönem takip bildirilmemiştir.^[35,41]

Fibrin yapıştırıcı elde edebilmek için 70-110 mg/ml fibrinojen 3000 KIE/ml aprotinin ile, 4 IE trombin 40 mmol/L kalsiyum klorid karıştırılır ve iki karışım 37 °C'ye kadar ısıtılır. Bu iki karışımın yapılması ile yapıştırıcı elde edilir.^[33]

ENDİKASYONLAR

Odaksal kısmı ya da tam kalınlık kıkırdak defekti ya da osteokondritis dissekans (OKD)'da MACI endikasyonu vardır.^[42] Çevresinde sağlam kıkırdak olmayan, kapsanmayan defektlerde MACI daha başarılıdır.^[17] Periost ya da kollajen membran dikmek için ulaşılması zor bölgelerde MACI'yu tercih etmek daha uygundur.^[14] Önceki bir OAT ya da ACI uygulaması üzerine ACI-C ya da MACI yapılan hastalarda sonuç daha kötü olmaktadır.^[43] Otuz beş yaşın altında daha iyi sonuç alınabilmektedir.^[43]

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonunun kontraendikasyonları:^[42]

- Yaygın kıkırdak defektleri
- Osteoartrit
- Septik ya da romatoid artrit
- Düzeltilmemiş dizilim bozukluğu
- Bağ instabilitesi
- Patella instabilitesi
- Total menisektomi

CERRAHİ TEKNİK

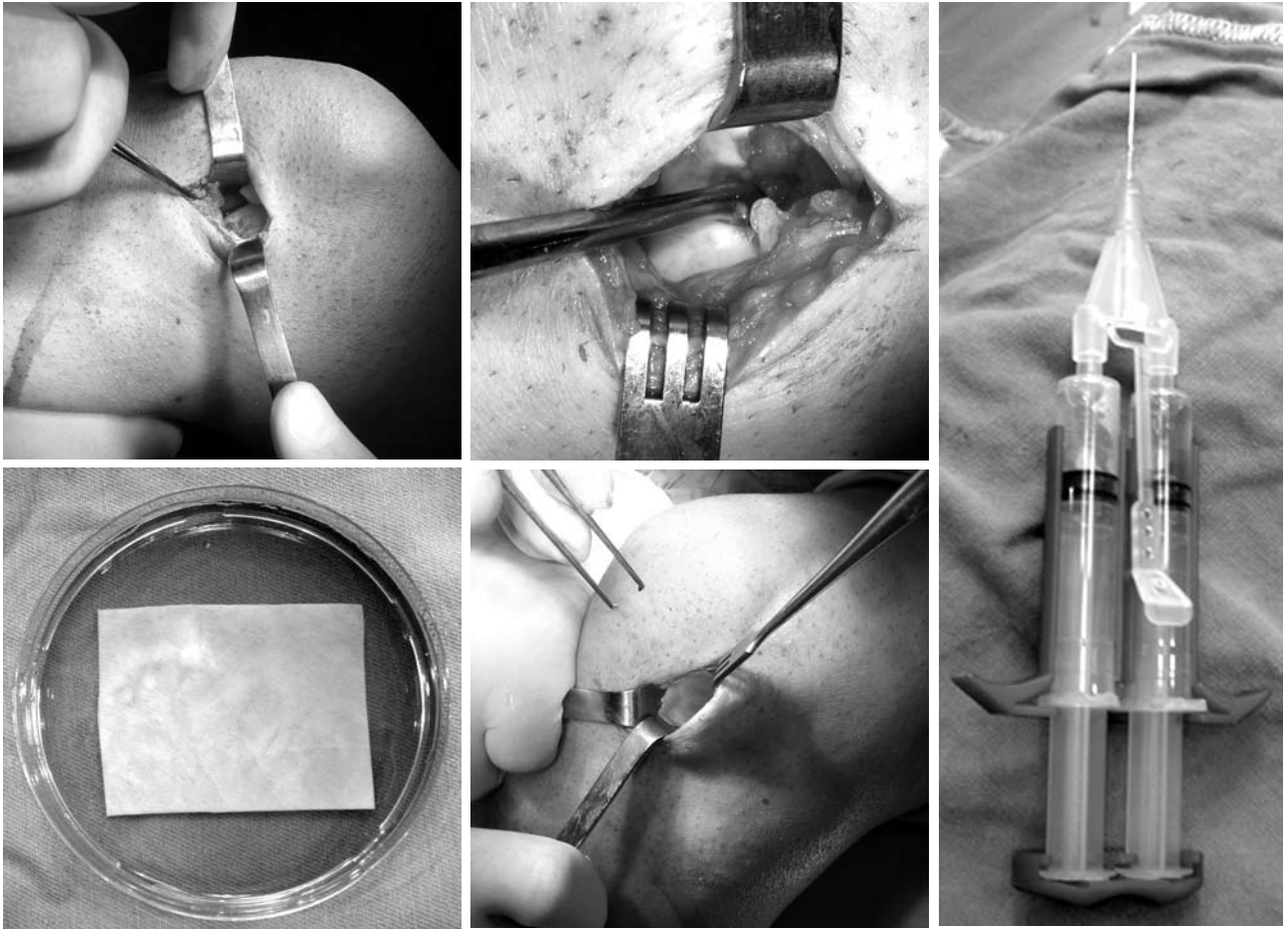
Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu cerrahi tekniğinin ilk aşaması ACI ile aynıdır. Yüz mililitre otolog kan ile birlikte 5x10 mm boyutunda kıkırdak doku alınarak laboratuvara gönderilir. Üç - dört hafta içerisinde otolog serum ve büyüme faktörleri de kullanılarak 15-20 milyon hücre üretilir. Domuz kaynaklı tip I/III iki katmanlı kollajen membranın her bir santimetrekaresi başına canlılığı %85'in üzerinde olan en az 1 milyon hücre ekilmelidir.^[6,8,14] Defekt ACI'da olduğu gibi hazırlanır. Kanama kontrolü yapılır. Alüminyum folyo ya da eldiven kağıdı ile defektin şablonu çıkarılır. İmplant şablon şeklinde kesilir. İmplantı

kesmek ve yerleştirmek için uygulanan manipülasyonun tutunmuş hücrelere zarar vermediği gösterilmiştir.^[36] Fibrin yapıştırıcı ile hücreli retiküler pürüzlü kısım subkondral kemiğe bakacak şekilde yapıştırılır. Üç dakika boyunca basınç uygulayarak yapışma beklenir. Gerekirse dikiş ile kuvvetlendirilebilir.^[43] Dize birkaç defa fleksiyon-ekstansiyon yaptırılarak implantın stabilitesi kontrol edilir (Şekil 1).^[44]

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu sırasında implantın kesilerek şekillendirilmesi gerekir. Bu sırada kesilen kenarlardaki hücreler atılmaktadır. Bu değerli hücrelerin atılmasını engellemek için ameliyat sırasında membrana hücre ekme işlemi tanımlanmıştır. Bu yöntemde 1 milyon hücre içeren suspanسیون ve tip I/III kollajen membran ameliyat masasına alınır. Membran kuru haliyle şablona uygun kesilir. Poroz yüzeyine bir kap içerisinde hücre süspanسیونu dökülür ve 10 dakika beklenerek hücrelerin membrana tutunması sağlanır. Poroz ve hücreli yüzey, defekte bakacak şekilde yerleştirilir. Fibrin yapıştırıcı ve gerekirse birkaç dikiş ile tespit edilir. Dikiş atılacaksa içeriden dışarıya doğru atılır. Bu yöntemde ACI-Cs adı verilmiştir. Bu yöntem ile hücreler kültür ortamında ekilmelerine göre daha homojen dağılmaktadır.^[45,46]

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu artroskopik olarak da uygulanabilir. Bunun için defekt boyutları artroskopik olarak ölçülür. İmplant ölçülen boyutlarda kesilir ve düzgün yüzey işaretlenir. Hücreli kısım içte kalacak şekilde katlanarak eklemeye yerleştirilir. Sıvı akışı kesilir ve içerideki sıvı boşaltılır. İmplant defekte yerleştirilir. Bir spinal iğne ile implant altına fibrin yapıştırıcı enjekte edilir. Membran altından kabarcıklar geldiği görülür. Problema membrana baskı yaparak beklenir. İmplantın taşan kısımları punch ile alınır. Fleksiyon-ekstansiyon hareketleri ile stabilite kontrol edilir.^[47] Bir başka artroskopik teknikte ise 8 mm'lik stoplu bir kanül yerleştirilir. Defekt dikdörtgen ya da kare şeklinde debride edilerek hazırlanır. İmplantın dört köşesine halka oluşturacak şekilde dikiş geçirilir. Defektin dört köşesinden arkası delikli pinler kemikten geçilerek femur medial ya da lateral cildinden çıkarılır. Pinlerin arkasına ipler geçirilir ve kanül içinden implant çekilir. İmplant defekt içine yerleşince ipler ciltten çıktıkları yerden kesilir (Şekil 2).^[48] Bir diğer yöntemde de implant eriyebilir pinlerle tespit edilmektedir. Bu son iki yöntemin tespit gücü dikiş ile tespite kıyasla daha kuvvetli bulunmuştur.^[49] Beş cm²'ye kadar olan defektlerde MACI artroskopik olarak uygulanabilmektedir.^[50]

Kollajen matrikslerin tespit güçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tek başlarına defekte yerleştirildiklerinde 60 fleksiyon-ekstansiyon döngüsünde yerlerinden ayrılmışlardır. Fibrin ile mühürlendiklerinde



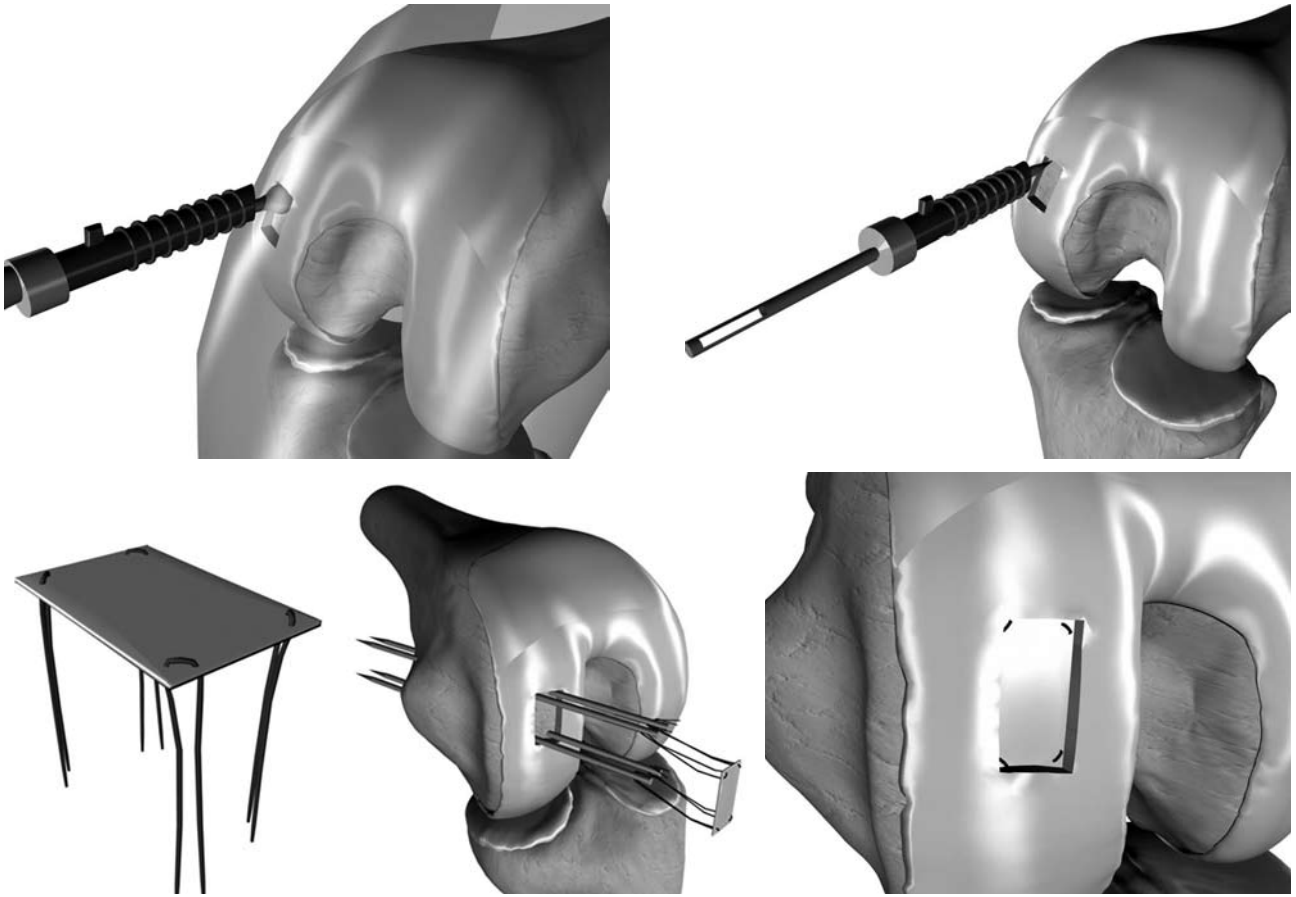
Şekil 1. Matriks rehberi otolog kondrosit implantasyonu tekniği.

ise yeterli tespit gücü sağlanmıştır. Kemiğe dikme ya da periost ile kapatma en büyük tespit gücünü sağlamaktadır.^[51] Defekt şekil ve büyüklüğünü hatasız tespit edebilmek, hazırlanmış olan implantı defekte birebir uyumlu kesebilmek ve uygulamayı artroskopik olarak gerçekleştirebilmek için navigasyon sistemi kullanmayı öneren yazarlar olmuştur.^[52] Kemik defekti de olan yaralanmalarda iliak kanattan alınan greftlerle kemiğin subkondral kemik seviyesine kadar rekonstrüksiyonu ve sonraki bir seansta da fibrin yapıştırıcı ile MACI uygulaması 24 aylık takipte başarılı bulunmuştur.^[53]

Hyalograft C'nin artroskopik uygulanabilmesi için kendine özel cihaz ve tekniği vardır. Buna göre ikinci seansta artroskopik girişim yapılır ve bir kanül yardımıyla yağ yastıkçığı ekarte edilerek defekt görüntülenir. Bir K-teli (0.9 mm) defektin ortasına geçirilir. Bu işlem sonraki aşamaların stabilitesini sağlar. Düşük profilli matkap ile (6.5-8.5 mm) kırıldak debridmanı yapılır. Defekt kenarlarında sağlam kırıldak elde edilene kadar çakışan daireler şeklinde debridman yapılır. Her dairenin içine bir Hyalograft C özel cihazı yar-

dımıyla yerleştirilir (Şekil 3).^[2] Genellikle iki-dört arası Hyalograft C (6.5-8.5 mm'ler) yeterli olmaktadır.^[2] Hafif subkondral kanama Hyalograft C için faydalı olmaktadır. Fazla olursa membranı yerinden kaldırmakta ama az miktarda kanama Hyaff 11'in yapışmasını artırmaktadır.^[6] Hyalograft C ile birden fazla yama üst üste binecek şekilde oturtulsa dahi implanta bağlı komplikasyon gelişmemiştir.^[54] Troklea, patella ve kondil posteriyorlarına ulaşım sağlayabilecek özel cihaz geliştirilmesine ihtiyaç vardır.^[54] Osteoartritli dizlerden alınan kondrositlerin, azalmış kollajen ve aramaddede salgılama yeteneklerini Hyaff 11 matrikse ekildikten sonra tekrar kazandıkları ve normal kondrositlerle aralarındaki farkı kapatırları bildirilmiştir.^[55]

Cartipatch mini-açık artrotomi ile implante edilir. On, 14 ve 18 mm çapında silindirleri vardır. İdeali tek silindir ile defektin kapatılmasıdır. Defekt 4 mm derinliğe kadar delinir. Deneme silindirler ile stabilite kontrol edilir ve silindirler sıkıştırılarak yerleştirilir. Stabilite yeterli gelmezse fibrin yapıştırıcı ile desteklenebilmektedir.^[3]



Şekil 2. Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu artroskopik uygulama tekniği.

Atelokollajen jel uygulamasında ise defekt üzeri, periost grefti ile kapatılır ve kapalı hacime atelokollajen jel ve içerisindeki kondrositler enjekte edilir.^[5] Fibrin jel içerisinde beş milyon hücre polimer bir şerit üzerine yerleştirilerek kullanılmıştır. Artroskopik olarak uygulanabilmektedir. Defekt dikdörtgen olarak hazırlanmakta, içten dışa dört köşeden pin geçirilmekte, pinlerin arkasında eriyebilir bir dikiş implantının dört köşesini defekte doğru çekerek tespit etmektedir.^[48]

AMELİYAT SONRASI DÖNEM

Rehabilitasyon üç evreye ayrılmıştır. Birinci evre; koruma ve yürümenin kazanılmasıdır (0-10. haftalar). Bu evrede hasta ilk üç-dört hafta yük vermeden mobilize olur. İkinci gün CPM günde altı saat 1 devir/dak olacak şekilde 90 dereceye kadar uygulanır. Kalan zamanlarda da izometrik ve izotonik egzersizler ve sınırlı hareket aralığı egzersizleri yaptırılır. Dördüncü ve sekizinci haftalar arası artan ağırlıkla mobilizasyona izin verilir. İkinci evre; geçiş ve koşmanın geri kazanılmasıdır (11-32. haftalar). Düz koşuya başlanır, proprioseptif ve kuvvetlendirme egzersizleri yapılır. Üçüncü evre; olgunlaşma ve atletik kazanım (33-40. haftalar)

evresidir. Bu evrede ağır egzersizler yapılarak 10-12. aylarda spora dönüş sağlanır.^[2,14]

Bir çalışmada hızlandırılmış rehabilitasyon programı denenmiş ve bu programda tam yük vererek mobilizasyon 11. haftadan sekizinci haftaya çekilmiştir. Bu yaklaşımla diz ağrısı azalmış, işlev iyileşmiş ve greftte bağlı komplikasyon oranında artış olmamıştır.^[56] Hızlandırılmış rehabilitasyon programı ile klinik skorlar iki yıl sonunda da daha iyi olmaya devam etmiştir.^[57]

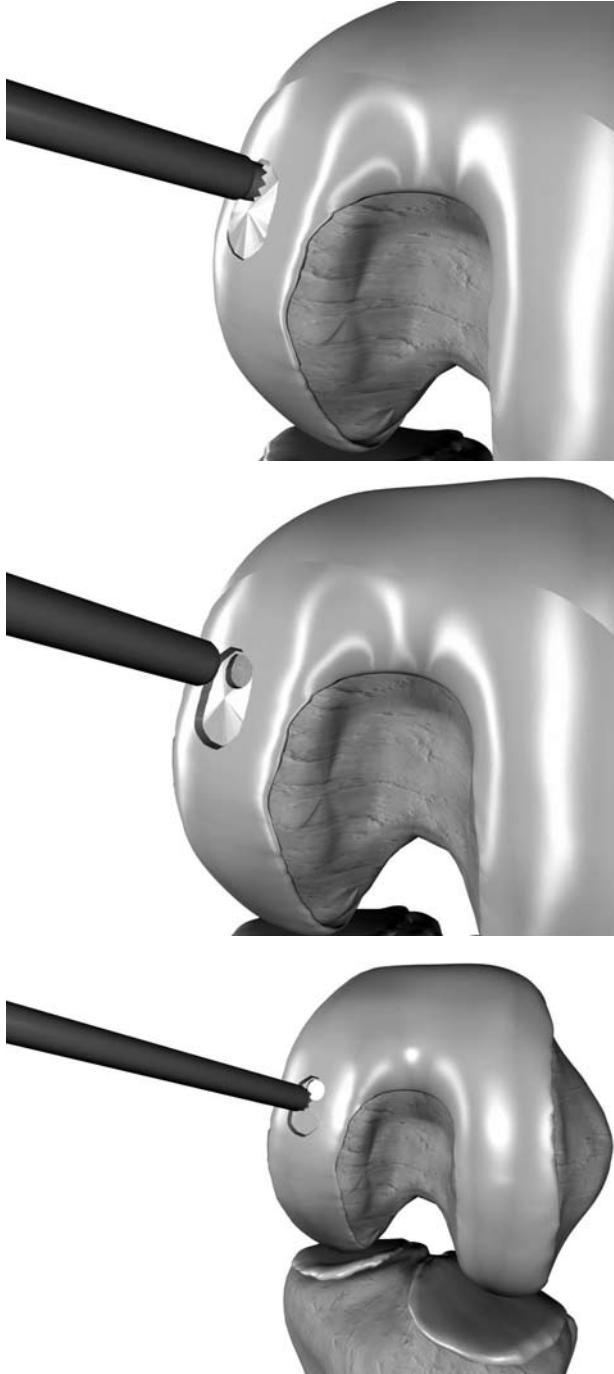
SONUÇLAR

Histolojik

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonunda altı ayda içerisinde histolojik olarak hiyalin kıkırdak oluşmaya başlar.^[58] Altıncı ayda yapılan histolojik incelemeler %75 oranında hiyalin kıkırdak içeriği göstermektedir.^[4,59] Üç-altı ay içerisinde tam dolun göstermeyen defektler altı-12 ay içerisinde dolmaya devam edebilmektedir.^[60] Kıkırdağın olgunlaşması 18 ay kadar sürmektedir. Bu süre sonunda üçüncü defa artroskopi yapılarak biyopsi alınan hastalarda hiyalin kıkırdağa rastlanmıştır, fibröz kıkırdağa

ise rastlanmamıştır.^[59] Buna karşın MACI sonrası hastaların %25'inde hiyalin, %42'sinde fibröz kıkırdak, %33'ünde de karışık kıkırdak elde edildiğini bildiren yayın da vardır.^[42] Hastanın takiplerinde semptomlarının devam etmesi hiyalin olmayan kıkırdak gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.^[59]

Otolog kondrosit implantasyonu-C ve MACI'da, periost kullanılarak uygulanan ACI'ya göre, daha fazla



Şekil 3. Hyalograft C artroskopik uygulama tekniği.

birleşme kusuru görülmektedir.^[17] Delaminasyon ise en az MACI'da görülmektedir.^[17] Hyalograft C uygulanan hastalarda yapılan incelemelerde, oluşan yeni kıkırdakın %50'sinin hiyalin, %50'sinin de fibröz kıkırdak olduğu görülmüştür.^[2] İmplantasyondan birkaç ay sonra yapılan histolojik incelemelerde Hyalograft C'nin artıklarına rastlanmamıştır.^[6] BioCart II'nin beş yıllık takiplerinde başarı oranı ACI ile benzer olmuş ancak periost kullanılmadığı için greft hipertrofisi ve ayrılma görülme ihtimali zayıf bulunmuştur.^[21]

Klinik

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu, çeşitli çalışmalarda diğer yöntemlerle karşılaştırılarak mikrokirik, OAT ve ACI-C'ye üstün bulunmuştur.^[43,61,62] Beş yıllık takipte MACI, başarılı, ancak pahalı bulunmuştur.^[63] Kemik defekti bulunan yaralanmalarda otojen kemik greftlemesi üzerine uygulanan MACI ile 36 aylık takipte hastaların %86'sında iyi sonuç elde edilmiştir.^[64] On yedi yaşındaki hastaya uygulanan steroid tedavisi sonrası hastanın dizinde gelişen avasküler nekrozun tedavisinde MACI başarıyla uygulanmış, beş yıllık takibinde mükemmel sonuç elde edilmiştir.^[65]

Hyalograft C ile 67 hastanın iki yıla yakın takiplerinde %97 klinik ve histolojik başarı elde edilmiştir.^[66] Birinci yılda tüm hastaların klinik skorlarında iyileşme görülmüş ve bu iyileşme iki ve üçüncü yıllarda da devam etmiştir. Otuz yaş altı ve tek lezyon, 30 yaş üstü ve birden fazla lezyona göre daha başarılı bulunmuştur.^[67] Patellofemoral eklem ve talusun kıkırdak yaralanmalarında da sonuçlar, beş yıllık takip sonunda, yüz güldürücü bulunmuştur.^[68,69] Hyalograft C ile mikrokirik uygulanan hastaların beş yıllık takip sonuçları karşılaştırıldığında önce ikisinde de düzelme olduğu ancak sonra Hyalograft C hastalarında iyileşmenin devam ettiği, mikrokirikta ise kliniğin kötüleştiği görülmüştür. Klinik sonuçlarda ve spora dönüşte Hyalograft C üstün bulunmuştur.^[70,71] Bir başka çalışmada başarı oranları ACI ile kıyaslanabilir ancak komplikasyon oranının daha düşük olduğu görülmüştür.^[2,6] Hyalograft C'nin endikasyon dışı kurtarıcı girişim olarak kullanımının sonuçları ise zayıftır.^[72]

Cartipatch, 3 cm²'den daha büyük defektlerde ve OKD'ye bağlı defektlerde daha iyi sonuç vermektedir. İki yıllık takiplerde 13 hastanın 11'inde mükemmel klinik ve histolojik sonuç elde edilmiş, sonuçların yaş ve kilodan etkilenmediği bildirilmiştir.^[3] Atelokollajen jel içinde kültürde çoğaltılmış kondrositler ile yapılan tedavide iki yıllık takipte %92 normal ve normale yakın kıkırdak ve tatminkar klinik sonuç elde edilmiştir.^[5,73] BioSeed C'nin iki yıllık takipleri de klinik ve histolojik skorlarda başarılı bulunmuştur.^[74] Karbon lifler matriks olarak denenmiş ve ACI ile benzer sonuçlar alınmıştır.^[75]

Radyolojik

Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu, uygulanmış hastaların yüksek çözünürlüklü MR görüntülerinde defekt onarımının eni ve boyu, sinyal yoğunluğu ve subkondral kemiğin durumunun değerlendirilmesi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.^[76] Kantitatif T2 haritalama ile mikrokırık ve MACI karşılaştırıldığında MACI'da doğal kıkırdaktaki ile benzer T2 yoğunluğu ve katmanlar halinde dizilim tespit edilmiş ancak T2 yoğunluğunun mikrokırıkta doğal kıkırdaktan belirgin düşük olduğu ve katman organizasyonunun olmadığı gözlenmiştir.^[77]

Benzer şekilde, MACI uygulamalarında, iyileşme dokusunun 3 Tesla MR ile takibinde 18 ay sonra olgunlaşarak normal kıkırdak gibi tabakalar halinde dağılım gösterdiği görülmüştür.^[78]

Manyetik rezonans kontrolünde ilk dört haftada tamir dokusu sıvı yoğunluğunda görülür. Altıncı ve 12. aylarda çevre kıkırdak ile aynı yoğunluğa gelir.^[60] Patellofemoral defektlerin tedavisinde 24. ayda hastaların %71'inde MR komşu kıkırdak ile aynı yoğunlukta kıkırdak göstermektedir. Bu dönemde alınan biyopsilerde de hiyalin kıkırdak görülmüş ve MR görüntüleri klinik ile ilişkili bulunmuştur.^[79] Görüntülerde rastlanan yüzey defektleri ve yapısal bozuklukların birçoğu takip sırasında düzelebilmektedir.^[60] Yapılan takiplerde defekt dolum oranı altıncı ayda %40 iken birinci ve ikinci yıllarda %85 civarında görülmektedir.^[62] Kıkırdak hipertrofisi erken dönemlerinde rutin MR sekansları ile görüntülenememektedir. Ancak yüksek çözünürlüklü biyokimyasal MR ile hipertrofi tespit edilebilmektedir.^[80] dGEMRIC değerlerinde sağlam kıkırdağa göre %50'ye kadar glikozaminoglikan azalması hipertrofik kıkırdağı gösteren bulgudur.^[80] Yeni oluşan kıkırdak ile subkondral kemik arasında ince bir sıvı tabakası görülmesi de delaminasyon bulgusudur.^[60] İlk dört haftada tamir dokusu altında sıvı çizgisi görülebilir. Bu delaminasyon anlamına gelmez.^[60] Yeni kıkırdak ile çevre kıkırdak arasında fissür olması entegrasyon olmadığını gösterir.^[60] Subkondral ödem üç aya kadar normaldir. Üçüncü ve 12. aylar arasında devam etmesi aşırı yüklenme bulgusudur. On iki aydan sonra devam etmesi ise normal olmayıp yakın takip gerektirir.^[61] Sinovitin değerlendirilebilmesi için kontrast madde ile MR görüntüleme gerekir.^[60]

Komplikasyonlar

Matrikslerin kullanıldığı yöntemlerde iyileşme dönemi boyunca zaman zaman efüzyon atakları gelişebilmektedir.^[21] Sentetik malzemelere karşı geç enflamatuvar yanıt oluşma riski vardır.^[34] Periost kullanımına bağlı hipertrofi sık görülen bir komplikasyondur. Matriks rehberli otolog kondrosit implantas-

yonu, ile bu komplikasyonun insidansı düşmüştür. Otolog kondrosit implantasyonunda %26 olan hipertrofi insidansı MACI'da %5 olarak belirlenmiştir.^[17,43] Hyalograft C takiplerinde hipertrofiye hiç rastlanmamıştır.^[2] Üçüncü ayda görülen hipertrofik dokuların bir kısmı altıncı ayda kaybolmaktadır.^[60] Matriks rehberli otolog kondrosit implantasyonu ve ACI girişimlerine bağlı komplikasyonların %26'sı artrotomiye bağlıdır.^[48]

KAYNAKLAR

1. Coutts RD, Healey RM, Ostrander R, Sah RL, Goomer R, Amiel D. Matrices for cartilage repair. Clin Orthop Relat Res 2001;(391 Suppl):S271-9.
2. Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, et al. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:610-9.
3. Selmi TA, Verdonk P, Chambat P, Dubrana F, Potel JF, Barnouin L, et al. Autologous chondrocyte implantation in a novel alginate-agarose hydrogel: outcome at two years. J Bone Joint Surg [Br] 2008;90:597-604.
4. Iwasa J, Engebretsen L, Shima Y, Ochi M. Clinical application of scaffolds for cartilage tissue engineering. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17:561-77.
5. Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg [Br] 2002;84:571-8.
6. Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. Acta Orthop Belg 2007;73:207-18.
7. Galois L, Freyria AM, Grossin L, Hubert P, Mainard D, Herbage D, et al. Cartilage repair: surgical techniques and tissue engineering using polysaccharide- and collagen-based biomaterials. Biorheology 2004;41:433-43.
8. Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, Briggs TW. An overview of autologous chondrocyte implantation. J Bone Joint Surg [Br] 2009;91:997-1006.
9. Gigante A, Bevilacqua C, Ricevuto A, Mattioli-Belmonte M, Greco F. Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:88-92.
10. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. Clin Orthop Relat Res 2002;402:21-37.
11. Bell E. Strategy for the selection of scaffolds for tissue engineering. Tissue Eng 1995;1:163-79.
12. Nehrer S, Breinan HA, Ramappa A, Hsu HP, Minas T, Shortkroff S, et al. Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model. Biomaterials 1998;19:2313-28.
13. Fuss M, Ehlers EM, Russlies M, Rohwedel J, Behrens P. Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded onto a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light, scanning and transmission electron microscopy study. Ann Anat 2000;182:303-10.
14. Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M. Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. J Orthop Surg (Hong Kong)

- 2003;11:10-5.
15. Schlegel W, Nürnberger S, Hombauer M, Albrecht C, Vécsei V, Marlovits S. Scaffold-dependent differentiation of human articular chondrocytes. *Int J Mol Med* 2008;22:691-9.
 16. Grigolo B, Lisignoli G, Piacentini A, Fiorini M, Gobbi P, Mazzotti G, et al. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials* 2002;23:1187-95.
 17. 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.
 18. Andereya S, Maus U, Gavenis K, Gravius S, Stanzel S, Müller-Rath R, et al. Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results. *Z Orthop Unfall* 2007;145:139-45. [Abstract]
 19. Andereya S, Maus U, Gavenis K, Müller-Rath R, Miltner O, Mumme T, et al. First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for the treatment of focal cartilage defects in the knee. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2006;144:272-80. [Abstract]
 20. Maus U, Schneider U, Gravius S, Müller-Rath R, Mumme T, Miltner O, et al. Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee. *Z Orthop Unfall* 2008;146:31-7. [Abstract]
 21. Nehrer S, Chiari C, Domayer S, Barkay H, Yayon A. Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1849-55.
 22. Domayer SE, Welsch GH, Nehrer S, Chiari C, Dorotka R, Szomolanyi P, et al. T2 mapping and dGEMRIC after autologous chondrocyte implantation with a fibrin-based scaffold in the knee: preliminary results. *Eur J Radiol* 2010;73:636-42.
 23. Almqvist KF, Dhollander AA, Verdonk PC, Forsyth R, Verdonk R, Verbruggen G. Treatment of cartilage defects in the knee using alginate beads containing human mature allogenic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2009;37:1920-9.
 24. Dhollander AA, Huyse WC, Verdonk PC, Verstraete KL, Verdonk R, Verbruggen G, et al. MRI evaluation of a new scaffold-based allogenic chondrocyte implantation for cartilage repair. *Eur J Radiol* 2009. [Epub ahead of print]
 25. Crawford DC, Heveran CM, Cannon WD Jr, Foo LF, Potter HG. An autologous cartilage tissue implant NeoCart for treatment of grade III chondral injury to the distal femur: prospective clinical safety trial at 2 years. *Am J Sports Med* 2009;37:1334-43.
 26. 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.
 27. Sechriest VF, Miao YJ, Niyibizi C, Westerhausen-Larson A, Matthew HW, Evans CH, et al. GAG-augmented polysaccharide hydrogel: a novel biocompatible and biodegradable material to support chondrogenesis. *J Biomed Mater Res* 2000;49:534-41.
 28. Toolan BC, Frenkel SR, Pereira DS, Alexander H. Development of a novel osteochondral graft for cartilage repair. *J Biomed Mater Res* 1998;41:244-50.
 29. Peretti GM, Randolph MA, Caruso EM, Rossetti F, Zaleske DJ. Bonding of cartilage matrices with cultured chondrocytes: an experimental model. *J Orthop Res* 1998;16:89-95.
 30. 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.
 31. Gavénis K, Schmidt-Rohlfing B, Mueller-Rath R, Andereya S, Schneider U. In vitro comparison of six different matrix systems for the cultivation of human chondrocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2006;42:159-67.
 32. Kaplonyi G, Zimmerman I, Frenyo AD, Farkas T, Nemes G. The use of fibrin adhesive in the repair of chondral and osteochondral injuries. *Injury* 1988;19:267-72.
 33. 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.
 34. Munirah S, Samsudin OC, Chen HC, Salmah SH, Aminuddin BS, Ruszymah BH. Articular cartilage restoration in load-bearing osteochondral defects by implantation of autologous chondrocyte-fibrin constructs: an experimental study in sheep. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007;89:1099-109.
 35. Visna P, Pasa L, Cizmár I, Hart R, Hoch J. Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques--a randomized controlled study. *Acta Chir Belg* 2004;104:709-14.
 36. Gille J, Ehlers EM, Okroi M, Russlies M, Behrens P. Apoptotic chondrocyte death in cell-matrix biocomposites used in autologous chondrocyte transplantation. *Ann Anat* 2002;184:325-32.
 37. Kirilak Y, Pavlos NJ, Willers CR, Han R, Feng H, Xu J, et al. Fibrin sealant promotes migration and proliferation of human articular chondrocytes: possible involvement of thrombin and protease-activated receptors. *Int J Mol Med* 2006;17:551-8.
 38. Chou CH, Cheng WT, Kuo TF, Sun JS, Lin FH, Tsai JC. Fibrin glue mixed with gelatin/hyaluronic acid/chondroitin-6-sulfate tri-copolymer for articular cartilage tissue engineering: the results of real-time polymerase chain reaction. *J Biomed Mater Res A* 2007;82:757-67.
 39. Itay S, Abramovici A, Nevo Z. Use of cultured embryonal chick epiphyseal chondrocytes as grafts for defects in chick articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 1987;220:284-303.
 40. Paletta GA, Arnoczky SP, Warren RF. The repair of osteochondral defects using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. *Am J Sports Med* 1992;20:725-31.
 41. Visna P, Pasa L, Adler J, Folvarsky' J, Horky' D. Treatment of deep chondral defects of the knee using autologous chondrocytes cultured on a support-preparation of the cartilage graft. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2003;70:350-5. [Abstract]
 42. Anders S, Schaumburger J, Schubert T, Grifka J, Behrens P. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT). Minimally invasive technique in the knee. *Oper Orthop Traumatol* 2008;20:208-19. [Abstract]
 43. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87:640-5.
 44. Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W. New therapy procedure for localized cartilage

- defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 1999;141:49-51. [Abstract]
45. Lubowitz JH, Poehling GG. Saving our cells: advances in tissue engineering for focal cartilage defects. *Arthroscopy* 2009;25:115-6.
 46. Steinwachs M. New technique for cell-seeded collagen-matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Arthroscopy* 2009;25:208-11.
 47. Ronga M, Grassi FA, Bulgheroni P. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of a chondral defect in the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy* 2004;20:79-84.
 48. Erggelet C, Sittinger 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.
 49. Zelle S, Zantop T, Schanz S, Petersen W. Arthroscopic techniques for the fixation of a three-dimensional scaffold for autologous chondrocyte transplantation: structural properties in an in vitro model. *Arthroscopy* 2007;23:1073-8.
 50. Petersen W, Zelle S, Zantop T. Arthroscopic implantation of a three dimensional scaffold for autologous chondrocyte transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:505-8.
 51. Drobnic M, Radosavljevic D, Ravnik D, Pavlovic V, Hribernik M. Comparison of four techniques for the fixation of a collagen scaffold in the human cadaveric knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:337-44.
 52. Angele P, Fritz J. Navigation-guided transfer of cartilage defect geometry for arthroscopic autologous chondrocyte transplantation. *Orthopedics* 2006;29(10 Suppl):S100-3.
 53. Basad E, Stürz H, Steinmeyer J. Treatment of osteochondral defects of the knee with autologous bone graft and chondrocyte transplantation: an overview together with our results. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:79-86.
 54. Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loretto I. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;10:154-9.
 55. Cavallo C, Desando G, Facchini A, Grigolo B. Chondrocytes from patients with osteoarthritis express typical extracellular matrix molecules once grown onto a three-dimensional hyaluronan-based scaffold. *J Biomed Mater Res A* 2010;93:86-95.
 56. Ebert JR, Robertson WB, Lloyd DG, Zheng MH, Wood DJ, Ackland T. Traditional vs accelerated approaches to post-operative rehabilitation following matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): comparison of clinical, biomechanical and radiographic outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1131-40.
 57. Wondrasch B, Zak L, Welsch GH, Marlovits S. Effect of accelerated weightbearing after matrix-associated autologous chondrocyte implantation on the femoral condyle on radiographic and clinical outcome after 2 years: a prospective, randomized controlled pilot study. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:885-96S.
 58. Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Eng* 2007;13:737-46.
 59. Brun P, Dickinson SC, Zavan B, Cortivo R, Hollander AP, Abatangelo G. Characteristics of repair tissue in second-look and third-look biopsies from patients treated with engineered cartilage: relationship to symptomatology and time after implantation. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R132.
 60. Trattinig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Plank C, Vecsei V, Marlovits S. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:779-87.
 61. Salzmann GM, Paul J, Bauer JS, Woertler K, Sauerschnig M, Landwehr S, et al. T2 assessment and clinical outcome following autologous matrix-assisted chondrocyte and osteochondral autograft transplantation. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1576-82.
 62. Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J. MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. *Radiologe* 2004;44:773-82. [Abstract]
 63. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up. *Knee* 2006;13:194-202.
 64. Steinhagen J, Bruns J, Deuretzbacher G, Ruether W, Fuerst M, Niggemeyer O. Treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle with autologous bone grafts and matrix-supported autologous chondrocytes. *Int Orthop* 2009. [Epub ahead of print]
 65. Clar H, Pascher A, Kastner N, Gruber G, Robl T, Windhager R. Matrix-assisted autologous chondrocyte implantation into a 14cm(2) cartilage defect, caused by steroid-induced osteonecrosis. *Knee* 2010;17:255-7.
 66. Pavesio A, Abatangelo G, Borriero A, Brocchetta D, Hollander AP, Kon E, et al. Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. *Novartis Found Symp* 2003;249:203-17.
 67. Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R. Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. *Eur J Radiol* 2006;57:3-8.
 68. Giannini S, Buda R, Vannini F, Di Caprio F, Grigolo B. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in osteochondral lesions of the talus: surgical technique and results. *Am J Sports Med* 2008;36:873-80.
 69. Gobbi A, Kon E, Berruto M, Filardo G, Delcogliano M, Boldrini L, et al. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37:1083-92.
 70. Kon E, Verdonk P, Condello V, Delcogliano M, Dhollander A, Filardo G, et al. Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:156S-66S.
 71. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med* 2009;37:33-41.
 72. Nehrer S, Dorotka R, Domayer S, Stelzener D, Kotz R. Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: a prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37 Suppl 1:81S-87S.

73. Tohyama H, Yasuda K, Minami A, Majima T, Iwasaki N, Muneta T, et al. Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan. *J Orthop Sci* 2009;14:579-88.
74. Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, Burmester GR, Sittlinger M, Erggelet C. Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R41.
75. 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.
76. Trattnig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2006;57:9-15.
77. Welsch GH, Mamisch TC, Marlovits S, Glaser C, Friedrich K, Hennig FF, et al. Quantitative T2 mapping during follow-up after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT): full-thickness and zonal evaluation to visualize the maturation of cartilage repair tissue. *J Orthop Res* 2009;27:957-63.
78. Trattnig S, Mamisch TC, Welsch GH, Glaser C, Szomolanyi P, Gebetsroither S, et al. Quantitative T2 mapping of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla: an in vivo cross-sectional study. *Invest Radiol* 2007;42:442-8.
79. Gobbi A, Kon E, Berruto M, Francisco R, Filardo G, Marcacci M. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am J Sports Med* 2006;34:1763-73.
80. Welsch GH, Trattnig S, Tichy B, Mamisch TC, Wondrasch B, Marlovits S. Tibial cartilage hypertrophy due to matrix-associated autologous chondrocyte transplantation of the medial femoral condyle. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]* 2009;91:1996-2001.