



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİZ EKLEMİ KIKIRDAK HASARINA YÖNELİK  
MİKROKIRIK UYGULADIĞIMIZ HASTALARIN ORTA VE  
UZUN DÖNEM SONUÇLARI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serdar KARAMAN**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Emre ERGEN**

**MALATYA-2021**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MELAZMALI HASTALARDA ORAL TRANEKSAMİK ASİT VE  
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA TEDAVİSİNİN KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serdar KARAMAN  
ORCID ID: 0000-0002-5546-3649**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Emre ERGEN**

**MALATYA-2021**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>8</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>9</b>
2.1. Eklem Kıkırdağı .....	9
2.1.1. Eklem Kıkırdağı Yapısı ve Bileşenleri.....	9
2.1.2. Eklem Kıkırdağı Katmanları .....	10
2.1.3. Eklem Kıkırdağı Hücre Dışı Matriksi .....	11
2.2. Kıkırdak Yaralanması .....	13
2.2.1. Kıkırdak Yaralanma Mekanizması.....	13
2.2.2. Kıkırdak Yaralanmasının Değerlendirilmesi.....	14
2.2.3. Kıkırdak Yaralanmalarının Sınıflandırılması .....	15
2.3. Kıkırdak Yaralanması Tedavisi.....	19
2.4. Mikrokirik Uygulama Yöntemleri .....	22
2.4.1. Mikrokirik.....	22
2.4.2. Mikrokirik Yöntemine Ek Neoadjuvan Tedaviler.....	24
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>26</b>
3.1. Hastalar ve Değerlendirilmesi.....	26
3.2. İstatistiksel Analiz.....	31
3.3. Cerrahi Yöntem.....	31
3.4. Örnek Olgular.....	33
3.4.1. Örnek Olgu 1 .....	33
3.4.2. Örnek Olgu 2 .....	37
3.4.3. Örnek Olgu 3 .....	39
3.5. Komplikasyonlar .....	41
3.6. Operasyon Sonrası Rehabilitasyon .....	41
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>47</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>52</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir ERTEM, Prof. Dr. Ahmet HARMA, Doç. Dr. Mustafa KARAKAPLAN, Prof. Dr. M. Fethi CEYLAN, Doç. Dr. M. Fatih KORKMAZ, Doç. Dr. Gökay GÖRMELİ, Doç. Dr. Reşit SEVİMLİ ve Dr. Öğr. Üyesi Emre ERGEN' e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca beraber çalıştığım hemşire, sağlık memuru, tıbbi sekreter ve diğer yardımcı sağlık personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanmasında, yazımında ve düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emre ERGEN' e ayrıca teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim varlık sebebim anne ve babama minnettaram. Birlikte büyüdüğüm, sevgilerini her zaman hissettiğim, ömrüm boyunca da yanlarında olacağım sevgili ablama ve sevgili kardeşime çok teşekkür ederim.

Tüm zorluklarda her zaman yanımda ve yardımcım olan sevgili eşim Dr. Sevtap KARAMAN' a çok teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecimde Allah (c.c.)' ın bana lutfettiği oğullarım Yiğit Alp ve Oğuzhan' a hayatıma kattıkları paha biçilmez anlam için teşekkür ederim.

Dr. Serdar KARAMAN

MALATYA/ 2021

## ÖZET

### **Diz Eklemi Kıkırdak Hasarına Yönelik Mikrokırık Uyguladığımız Hastaların Orta Ve Uzun Dönem Sonuçları**

**Amaç:** Diz eklemünde kıkırdak hasarı için mikrokırık uygulanan hastaların orta ve uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2010 -Aralık 2015 yılları arasında artroskopik yöntemle diz eklemi kıkırdak hasarına mikrokırık uygulanan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası fonksiyonel durum değerlendirmeleri Lysholm diz skorlaması, VOMAC (Western Ontario Mmaster) ve KOSS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) ölçekleri ile yapıldı. Ek olarak yaş, cinsiyet, yaralanma sebebi, anatomik bölge, kıkırdak yaralanma evresi, defekt boyutu, takip süresi ve vücut kitle indeksinin fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkileri incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 26'sı erkek, 19'u kadındı. Ortalama yaşları 39,06 (18 -58) yıl ve ortalama takip süreleri ise 80,3 (60-120) aydı. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları istatistiksel olarak iyi sonuç yönünde anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Yaşın 50' den küçük, vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  altında olması ve erkek cinsiyetin iyi sonuç elde edilmesinde etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Defekt boyutunun fonksiyonel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı bulundu ( $p>0,05$ ). Memnuniyet değerlendirmesinde 45 hastanın 26'sı (%57,8) memnun fakat 5'i (%11,1) memnun değildi.

**Sonuç:** Kıkırdak hasarlarında mikrokırık yöntemi etkin bir tedavidir. Doğru hasta seçimiyle birlikte iyi sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre bu yöntemin başarısı, hastalar erkek, 50 yaş altı, travma öyküsü ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olduğunda artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diz artroskopisi, kıkırdak hasarı, mikrokırık.

## ABSTRACT

### Mid and Long-term Clinical Outcomes After Microfracture for the Knee Joint Cartilage Injury

**Aim:** We aimed to evaluate the mid and long term functional results of patients who underwent microfractures for cartilage injuries in the knee joint.

**Material and Methods:** Forty five patients who underwent arthroscopic microfracture for knee joint cartilage injury between January 2010 and December 2015 were included in the study. Preoperative and postoperative functional status evaluations of the patients were made using scales such as Lysholm knee scoring, VOMAC (Western Ontario Mmaster) and KOSS (Knee injury and osteoarthritis outcome score). In addition, the effects of age, gender, mechanism of injury, anatomical consideration, cartilage injury stage, defect size, follow-up time and body mass index on functional results were evaluated.

**Results:** Of the forty five patients included in the study, twenty six of them were male and nineteen were female. Their mean age was 39,06 (18-58) years, and the mean follow-up period was 80,3 (60-120) months. Lysholm, VOMAC and KOSS scores of the patients prior to and after the operation were statistically significant ( $p < 0,05$ ). Statistically, good results were achieved with male gender, age below 50 years and body mass index below  $30 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,05$ ). It was observed statistically that the size of the defect does not influence the functional results ( $p > 0,05$ ). When the patients were questioned regarding functional satisfaction, 26 (%57,8) of the 45 patients were satisfied, but 5 (%11,1) were not.

**Conclusion:** Microfracture is an effective treatment modality in the management of cartilage injuries. With appropriate patient selection, good results can be obtained. According to the results of our study, the success of this method increases when the patients are male, under 50 years of age, have a history of trauma and a body mass index below  $30 \text{ kg/m}^2$ .

**Keywords:** Cartilage injury, knee arthroscopy, microfracture.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACI</b>	:Otolog kondrosit implantasyonu
<b>AP</b>	:Anteroposterior
<b>ARK</b>	:Arkadaşları
<b>BMP</b>	:Kemik morfojenik protein (bone morfogenic protein)
<b>GAG</b>	:Glikozaminoglikan
<b>HDM</b>	:Hücre dışı matriks
<b>IGF-1</b>	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor -1)
<b>KOSS</b>	:Knee injury and osteoarthritis outcome score (Diz yaralanma ve osteoartrit fonksiyon skoru)
<b>MRG</b>	:Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MS</b>	:Modifiye Coleman metodoloji skoru
<b>NSAİİ</b>	:Non steroid antiinflamatuvar ilaç
<b>PG</b>	:Proteoglikan
<b>PRP</b>	:Trombositten zengin plazma (platelet reached plasma)
<b>RhFGF-18</b>	:Rekombinant insan fibroblast büyüme faktörü- 18
<b>ROM</b>	:Eklem hareket açıklığı (range of motion)
<b>Sf-36</b>	:Short form-36
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	:Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$
<b>VOMAC</b>	:Western Ontario Mmaster

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
Şekil 2.1: Kıkırdak katmanları (tabaka) .....	10
Şekil 2.2: Agrekan tipi proteoglikanın kompleks yapısı .....	12
Şekil 2.3: Kıkırdak hasarı artroskopi evrelemesi.. .....	17
Şekil 2.4: Mikrokırık tekniği adımları .....	24
Şekil 3.1: Kıkırdak hasarı MRG sınıflaması.. .....	27
Şekil 3.2: Artroskopi için diz eklemi portal giriş yerleri ve anatomik yapılar belirlenmiş.. .....	32
Şekil 3.3: Tam kat kıkırdak defekti alanına 45 <sup>0</sup> açılı biz yardımıyla mikrokırık uygulanması.....	33
Şekil 3.4: Preop diz MRG' sinde femur medial kondil eklem yüzeyinde sinyal artışı ve aynı bölgede kemik iliği ödemi. ....	34
Şekil 3.5: Femur medial kondilde tam kat kıkırdak defekti. ....	35
Şekil 3.6: Defekt alanına 3-4 mm aralıklarla mikrokırık uygulanması. ....	35
Şekil 3.7: Mikrokırık deliklerinden yağ damlacığı gelmesi. ....	36
Şekil 3.8: Yeterli sayıda ve derinlikte mikrokırık. ....	36
Şekil 3.9: Diz MRG kıkırdak hasarı ve kemik iliği ödemi.....	37
Şekil 3.10: Femur medial kondilde tam kat kıkırdak hasarı.....	38
Şekil 3.11: Mikrokırık uygulanması.....	38
Şekil 3.11: MRG' de kıkırdak hasarı ve kemik iliği ödemi mevcut.....	40
Şekil 3.11: Artroskopik görüntüde kıkırdak hasarı.....	40
Şekil 4.1: Skorlamaların preop ve postop değişimleri .....	44
Şekil 4.2: Postop skorların yaşa göre seyri.....	45
Şekil 4.3: Vücut kitle indeksi ile skorlamalar arasındaki ilişki. ....	46



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1:</b> Modifiye Outerbridge Sınıflaması.....	16
<b>Tablo 2.2:</b> Bauer ve Jackson sınıflaması.....	18
<b>Tablo 2.3:</b> Uluslararası Kıkırdak Araştırma Derneği Kıkırdak Yaralanmaları Evreleme Sistemi.....	19
<b>Tablo 2.4:</b> Dejeneratif eklem hastalıklarında uygulanan tedavilerin avantaj ve dezavantajları.....	21
<b>Tablo 3.1:</b> Lysholm diz skortlama ölçeği .....	28
<b>Tablo 3.2:</b> VOMAC skortlama ölçeği.....	29
<b>Tablo 3.3:</b> KOOS skortlama ölçeği .....	30
<b>Tablo 4.1:</b> Hastaların demografik özellikleri ve operasyon öncesi durumları.....	42
<b>Tablo 4.2:</b> Hastaların operasyon öncesi ve sonrası skorlarının istatistiksel olarak ilişkisi.....	43

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kıkırdak, eklemin yüzeyini sararak kuvvetlere karşı direnç gösteren kaygan, pürüzsüz ve dayanıklı bir dokudur. Yapısal olarak karmaşık kabul edilen kıkırdağın, hücresel oranı %1-2 olmakla birlikte hücresiz olarak kabul edilir. Ayrıca sinir innervasyonu, kan ve lenf dolaşımı da bulunmamaktadır (1). Bunlara ek olarak kıkırdak hücresinin düşük metabolik aktivitesinden dolayı, küçük yaralanmalarda dahi kendiliğinden yeterince tamir edilemeyip, ağrı, hareket kısıtlılığı ve sonuçta osteoartrit gelişimine sebep olarak kişinin günlük hayatını olumsuz etkilemektedir. Tarihsel olarak 1973 yılında Hunter; kıkırdak yaralanmasının sorunlu bir durum olduğunu ve yaralanması halinde tekrar onarılmadığını söylemiştir (2). Hunter'dan günümüze kıkırdak yaralanmalarına yönelik bakış sürekli değişmiştir. Kıkırdak yaralanmasının fizyolojisi, biyolojisi, patofizyolojisi ve tamirine yönelik birçok çalışma yapılarak ilerlemeler kaydedilmiştir.

Kıkırdak yaralanma sonrasında iyileşme hyalin kıkırdak yerine fibröz kıkırdak dokusuna benzer şekilde olmaktadır. Bu nedenle iyileşme dokusu daha az biyomekanik direnç ve daha kısa süreli dayanıklılık sağlamaktadır (1). Son çeyrek asırda hyalin kıkırdak dokusuna benzer iyileşmeyi sağlayacak tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (3). Tedavilerdeki ortak amaç biyolojik ve morfolojik olarak sağlam kıkırdağa en çok benzeyen hyalin kıkırdak dokusu elde etmektir. Hyalin kıkırdak yerine fibröz kıkırdak ile iyileşme sağlayan yöntemlerinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Literatürde mikrokirik yönteminin daha çok kısa ve orta dönem sonuçları yer almaktadır.

Kıkırdak yaralanma tedavisinde farmakolojik ajanlar, doku mühendisliği ile elde edilen materyaller (skafold, matriks), defektin sağlam kıkırdak ile doldurulması (allogreft kıkırdak transferi, osteokondral otogreft), hücre temelli tedaviler (otolog kondrosit transplantasyonu (ACI), kök hücre implantasyonu) ve kemik iliğini stimüle edici yöntemler (mikrokirik, abrazyon, drilleme) bulunmaktadır (3 -6). Tüm tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde düşük maliyeti, yüksek etkinliği, uygulama kolaylığı ile non-invaziv bir yöntem olan mikrokirik en çok kullanılan kıkırdak hasarı tedavi metodu olarak karşımıza çıkmaktadır (7 -10).

Bu çalışmada kısa ve orta dönem sonuçlarının iyi olduğu kanıtlanmış olan, tam kat kıkırdak hasarında cerrahi olarak en sık kullanılan yöntemlerden biri olan mikrokirik

yönteminin orta ve uzun dönem sonuçlarını araştırmayı amaçladık. Ek olarak fonksiyonel skorlamaları etkileyen değişkenleri de değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Eklem Kıkırdağı**

#### **2.1.1. Eklem Kıkırdağı Yapısı ve Bileşenleri**

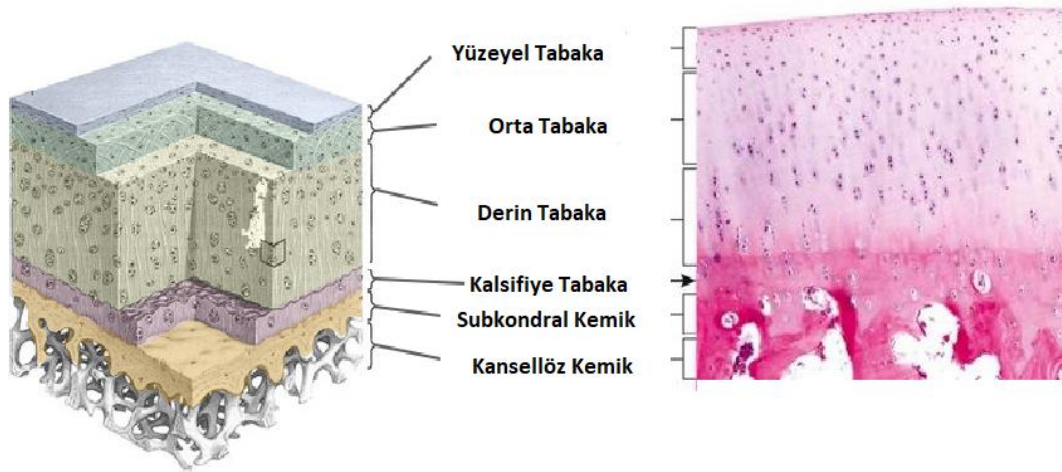
Dayanıklı ve uzun ömürlü bir doku olan hyalin kıkırdak insan hayatı boyunca işlevsel kalması beklenen benzersiz bir yapıya sahiptir. Eklem kıkırdak kalınlığı bulunduğu yere göre değişmekle birlikte 1-6 mm arasında farklı kalınlıklarda bulunabilmektedir. El eklemlerinde ise 1 mm' den daha az kalınlığa sahiptir. Berrak olan rengi yaş ilerledikçe sarı ve mat görünüm almaktadır. Eklem kıkırdağında sinir, damar ve lenf yapıları bulunmaz. Bu nedenle olgunluğa ulaştığında çok zayıf yenilenme potansiyeline sahiptir. Temel olarak beslenmesi, sinovyal sıvıdan ve bazal subkondral kemikten basit difüzyon ile gerçekleşmektedir (11 -13). Yetişkin dönemde kıkırdağın beslenmesi daha baskın olarak sinovyal sıvıdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle yaş ilerledikçe kemik iliğine doğru vasküler invazyon olmakta ve kıkırdak kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir (14). Eklem kıkırdağı, ağırlık kuvvetlerini dağıtarak eklem yüzeylerini korumanın yanında amortisör görevi de görür. Eklem kıkırdağının temel işlevi, düşük sürtünme katsayılı ve kemikler arasında düzgün kayma hareketine izin veren yüzey oluşturmaktır.

Eklem kıkırdağında iki ana bileşen bulunmaktadır. Bunlar hücre dışı matriks (HDM) ve kıkırdak boyunca sporadik olarak dağılmış kondrositlerdir. Kondrositler kıkırdağın hacimsel olarak %1'lik kısmını oluşturmaktadır. Kalan büyük bölümü oluşturan HDM ağırlıklı olarak tip 2 kollajen, negatif yüklü proteoglikanlar (PG), su, glikoproteinler ve kollajen olmayan proteinler gibi bileşenlerden oluşur. Olgunlaşmış kondrositler tip 2 kollajen, PG ve kollajen olmayan proteinlerin sentezinden sorumludur. Hücre dışı matriksde bol miktarda su bulunur. Eklem kuvvete maruz kalmasıyla birlikte matriksdeki su, sinovyal sıvıya geç eder ve kuvvet ortadan kalkınca geri döner. Tip 2 kollajenler kıkırdak iskeletinin oluşturulmasından ve eklem kıkırdağının hidrofilik davranışına katkıda bulunan PG' lerin taşınmasından sorumludur. Tip 2 kollajenler bunlara ek olarak eklem kıkırdağının gerilme gücüne de katkıda bulunmaktadır. Proteoglikanların hidrofiliği ile birlikte, kollajen ve eklem kıkırdağının diğer

bileşenleri, HDM içindeki suyun korunmasına yardımcı olur. Bu sayede eklem kıkırdağının yüksek gerilme ve mekanik dirence sahip olmasına katkıda bulunurlar. Kondrositlerin şekil ve yoğunluklarına göre kıkırdak yapısal olarak katmanlara ayrılmıştır (15). Kondrositler, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri için yüzey reseptörlerine sahiptir. Kondrositler matriks bileşenleri ve matriksi parçalayan enzimler salgıladıklarından eklem kıkırdak homeostazının korunmasında çok önemli rol oynarlar.

### 2.1.2. Eklem Kıkırdağı Katmanları

Eklem kıkırdağı, yüzeysel (toplam kıkırdak haminin %10-20'si), orta (toplam kıkırdak haminin %40-60'ı), derin (toplam kıkırdak haminin %30-40'ı) ve kalsifiye katman olmak üzere 4 farklı katmandan oluşmaktadır. Yapısal olarak kıkırdak oldukça organize ve anizotropik bir dokudur (Şekil 2.1). Bu bölgelerin her biri benzersiz yapısal, fonksiyonel ve mekanik özelliklere sahiptir. Farklı katmandaki kondrositler, farklı proteinler salgılayarak farklı uyarılara özel yanıtlar üretirler (16).



Şekil 2.1: Kıkırdak katmanları (tabaka)

*Lamina splendens* olarak da bilinen yüzeysel (teğetsel) katman, toplam kıkırdak kalınlığının % 10 -20' sini oluşturur. Bu katmanda kondrositler düz ve uzun bir görünüme sahiptir. Kollajen lifleri (ağırlıklı olarak tip 2 kollajenden yapılır) yoğun bir şekilde paketlenir ve kıkırdağın yüzeyinde yatay olarak hizalanır. Tip 2 kollajenin, ara bağlantılar ile yüksek oranda çapraz bağlı bir kollajen fibril ağı oluşturabildiği de bilinmektedir. Bu yüzeysel katman, sinovyal sıvıya bitişiktir. Yüzeysel katman diğer katmanlara kıyasla en yüksek miktarda kollajen içermektedir. Ancak en düşük PG içeriğine sahip katmandır. Daha derin katmanları deformasyondan korur. Ayrıca kıkırdağın gerilme özelliklerinin

büyük çoğunluğuna da katkıda bulunur. Sonuç olarak; yüzeysel katman kıkırdağın eklemleşme sırasında gelen sert sıkıştırıcı kuvvetlere karşı dayanabilmesine büyük oranda katkı sağlar (17, 18).

Yüzeysel tabakanın hemen altında orta katman (ara katman) bulunur. Orta katman, toplam kıkırdak haminin yaklaşık %40 -60' ını oluşturmaktadır. Bu katman daha yüksek PG içeriğine sahip ve daha kalın kollajen fibrilleri içermektedir. Bu katmandaki kondrositler küresel morfolojide yer alırken kollajen lifler ise eğik yönelime sahiptirler. Kondrositler orta tabakada rastgele bulunmaktadır. Diğer katmanlara kıyasla daha az kondrosit içermektedir (14).

Derin tabaka, diğer bir deyişle radyal (bazal) katman, toplam kıkırdak kalınlığının % 30 -40' ına katkıda bulunur. Bu katmandaki kondrositler küreseldir ve sütunlar halinde bulunmaktadır. Derin katman en yüksek seviyede PG içeriği barındırmaktadır. Bu katmandaki kollajen fibriller daha büyük ve yüzeye dik olarak yer almaktadır. Bu sayede derin katmanın, eklem hareketi esnasında maruz kalınan sıkıştırma kuvvetine karşı en büyük direnci sağlayan katman olduğu düşünülmektedir (13, 15).

Derin ve kalsifiye katmanlar, *tidemark* olarak bilinen ince bir bazofilik çizgi ile birbirinden ayrılır. Bu çizgi mineralli katmanı mineralize olmayan katmandan ayırır (12). Kalsifiye katmanda çok az hücre vardır fakat bu tabakadaki kondrositler oldukça büyüktür. Kalsifiye katman derin katmandaki kollajen fibrillerinin subkondral kemiğe temasını sağlar. Bu sayede kıkırdağın eklem yüzeylerine sağlam şekilde tutturulması sağlanır.

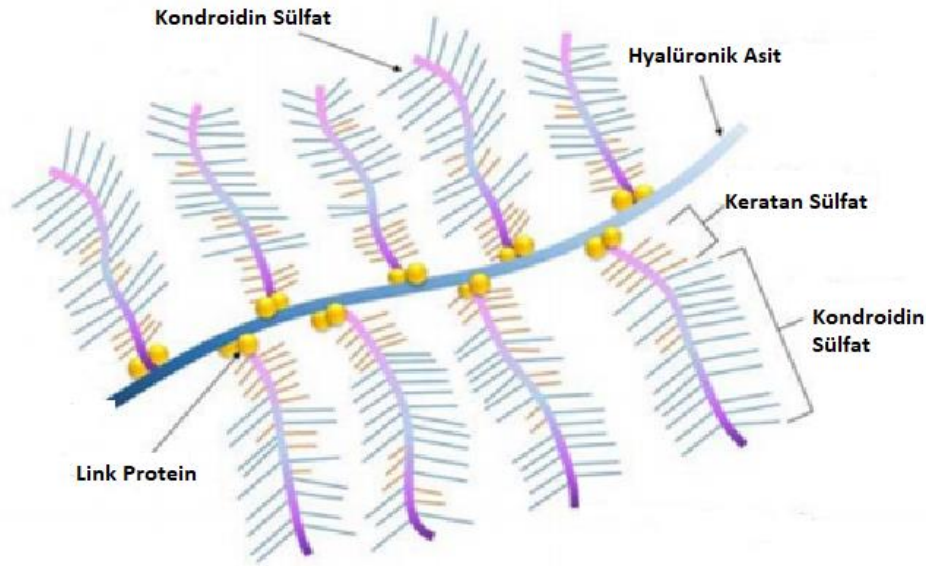
### **2.1.3. Eklem Kıkırdağı Hücre Dışı Matrisi**

Olgun bir eklem kıkırdağının HDM' i üç ana bileşenden oluşur. Bunlar kollajen ile elastin, öğütülmüş madde [PG, glikozaminoglikan (GAG), kollajen ve kollejen olmayan proteinler] ve hücrelerarası sıvıdır. Kollajen ve elastin suda çözünemeyen makromoleküllerdir. Eklem kıkırdağında çeşitli kollajen türleri bulunur ve bunların % 90 -95' i tip 2 kollajendir. Matrisde bulunan diğer kollajen lif tipleri ise şunlardır: tip 3 kollajen (% 10), tip 9 kollajen (% 1), tip 11 kollajen (% 3) ve tip 6 kollajen (<% 1). Tüm bu kollajenler, gerilme kuvvetlerine karşı uygulanan dirençten sorumludur.

Elastin, eklem kıkırdağına esneklik sağlar. Elastin, kendi uzunluğunun yaklaşık % 150' sine kadar uzayabilecek ve tekrar eski boyutuna geri dönebilecek kadar esnek bir yapıya sahiptir. Kollajen lifler elastik liflerin aksine kendi uzunluğunun yalnızca %10'

una kadar gerilebilmektedir (19, 20). Bununla birlikte, elastin HDM' nin yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturur.

Proteoglikanlar, yoğun şekilde glikozile olan bir protein ailesi olarak bilinmektedir. Kendisine kovalent olarak bağlanmış GAG adı verilen protein içerir. Bu protein bir veya daha fazla sayıda anyonik sülfatlanmış polisakkarite sahiptir. Proteoglikanlardaki GAG' lar benzersiz fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Bu GAG' lar PG' lere su moleküllerinin çekilmesini ve suyun tutulmasına izin veren hidrofilik davranışı vermektedir. Bu sayede kıkırdağın sıkıştırma kuvvetlerine karşı direnmesine izin verir (12, 21). Kıkırdaktaki en büyük PG ve aynı zamanda en bol bulunan PG' lerden birisi ise agrekandır. Agrekanlar, büyük PG kümeleri oluşturmaktadır. Bağlantı proteinleri (*link* protein) yoluyla hyalüronik asit ile etkileşime girerler (Şekil 2.2). Agrekanlar sıkıştırma kuvvetleriyle oluşabilecek minimum deformasyonlara karşı kıkırdağın direnmesini sağlar. Ek olarak agrekanlar eklem kıkırdağında suyun tutulmasına da katkı sağlamaktadır.



Şekil 2.2: Agrekan tipi proteoglikanın kompleks yapısı

Hücre dışı matriks ayrıca az miktarda kollajen olmayan ve PG olmayan proteinler içerir. Bu proteinlerden bazıları şunlardır: kıkırdak oligomerik matriks proteini, trombospondin -5, kıkırdak matriks proteini, matrilin -1, fibronektin ve benzerleri. Bu

proteinler matrikste yapısal işleve sahip oldukları ve hücre -hücre veya hücre -matriks etkileşimlerine katıldıkları düşünülmektedir (22).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada eklem kıkırdağının moleküler ve yapısal özelliklerine bakmak için Raman spektroskopisi kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, kıkırdakta birbirinden farklı bileşime ve yapısal içeriğe sahip altı farklı bölgenin olduğu tespit edilmiştir (23).

## **2.2. Kıkırdak Yaralanması**

### **2.2.1. Kıkırdak Yaralanma Mekanizması**

Kıkırdak yaralanmalarında kendiliğinden iyileşme süreci, hasar subkondral alana ulaştığında başlamaktadır. Bu nedenle kendiliğinden iyileşme ile onarım kıyaslandığında daha yüksek aşınma ve yıpranma oranıyla karşılaşılmaktadır. Osteoartrit ve romatoid artrit gibi kronik ilerleyici dejeneratif eklem hastalıklarının bundan dolayı önlenemez olduğu kabul edilmektedir (24, 25). Ayrıca doğrudan künt travma, ani darbeli yüklenme ve torsiyon stresi gibi durumlarda kıkırdağın diğer dokuları hasarlanmadan sadece kalsifiye kıkırdak ile subkondral kemik arasındaki bölgede hasar oluşabilmektedir (26). Ani ve hızlı uygulanan aşırı kuvvet, şok emilimi için yeterli sıvının matriks boyunca hareket etmesine izin vermemektedir. Bu nedenle maruz kalınan ani ve hızlı stresler, kıkırdağın makromolekül yapısının tamamına etki ederek matrikste mikro yırtılmalar ve yaralanmalara sebep olmaktadır.

Eklem kıkırdağının kendiliğinden iyileşme sürecine yanıt iki faktöre bağlıdır. Bölgesel kan dolaşımı ve tamirde görev alacak farklılaşmamış hücrelerin varlığı iyileşmede çok önemlidir. Tamir görevinden esas sorumlu olan kondrositlerin bu görevi yerine getirmesi belli şartlara bağlıdır. Bunlardan birisi yeterli seviyede glikoprotein olması, diğeri ise fibriler kollajen ağın sağlam olmasıdır. Ek olarak yeterli sayıda kondrosit olması gerekmektedir. Hasarlanma sonrası kondrositler çoğalır ve farklılaşır. Matriks üretimi ve tip 2 kollajen miktarı da artarak hasarlı alanda fibrokartilajenöz yapıda tamir dokusu oluşturulur (26).

Tekrarlayan stres veya minör travma, matrikste fissür benzeri bozulmalara yol açmaktadır. Uzun süreli stres veya ciddi travma kıkırdakta segmental kayıplara neden olabilir. Kondrositler tarafından sentezlenen makromoleküller, yaralanmaların neden olduğu boşlukları doldurmak için genellikle yetersizdir. Kondrositler hasarlanmadan

daha hızlı onarım sağlayabilirse, matriksin oluşan defekti doldurabileceği varsayılmaktadır (27). Bir süre sonra, osteoartrit ortaya çıkarak hastada kronik ağrı ve sakatlığa neden olacaktır. Osteoartrit, dünya çapında 40 milyondan fazla insanı etkileyen ve 65 yaş ve üstü nüfusun % 70' ini etkileyen en yaygın dejeneratif hastalıktır (25).

Hayvan modeli çalışmaları ve insan kıkırdak örneklerinin analizi sayesinde kıkırdakta patolojik değişiklikler oluşturarak iyileşmenin incelenmesi sağlanmıştır (28). Bu çalışmalar neticesinde gelişen kıkırdak hasarı sonrasında matriksin ağısı yapısının bozulduğu görülmüştür. Bu nedenle matrikse doğru sıvı akışı gerçekleşmekte ve matriksdeki proteinler kademeli olarak parçalanmaktadır. Matriks seviyesinde ise göreceli olarak şişme olmaktadır. Matriks ağlarının onarımı için kondrositlerdeki anabolik ve katabolik aktivitelerde artış olmaktadır. Bu aktiviteler nedeni ile reaktif oksijen türleri, kemokinler ve diğer inflamatuvar sitokinlerin de üretimi gerçekleşmektedir (27).

Kronik maruziyet sonrasında kondrositler apoptoza uğramaktadırlar. Kan ve lenfatik damarlar, kalsifiye kıkırdak ile osteokondral bağlantı noktasında, kalsifiye kıkırdağın eklem kıkırdağı seviyesine kadar girerek kıkırdağa nüfuz eder ve yeni bir *tide mark* oluşturmaktadır. Sonunda osteokondral bağlantı noktasında yeni kemik oluşumu meydana gelmektedir (28).

### **2.2.2. Kıkırdak Yaralanmasının Değerlendirilmesi**

Kıkırdak yaralanmalarının tanısını klinik olarak koymak, özellikli bir semptom ve özel bir muayene testi olmadığından genellikle zordur. Hastalar en sık ağrı, mekanik şikâyetler ve eklemden tekrarlayan şişlik gibi semptomlarla başvururlar. Diz eklemi kıkırdak yaralanmaları dikkate alındığında; femurun iç ve dış kondilde, patellofemoral eklemden, eklem binen yükün arttığı durumlarda artan semptomlar belirleyici olabilir. Menisküs yaralanmaları ve bağ hasarları da kıkırdak yaralanmalarına eşlik edebilmektedir. Ayrıca kıkırdakdaki mikro yaralanmalar hiçbir semptom göstermeyebilir.

Her iki dizin anteroposterior, lateral ve patellofemoral aksiyel grafisi ile ilk değerlendirme yapılmaktadır. kDeformite şüphesi varlığında ortoröntgenogram çekilmesi önerilmektedir (29). Kıkırdak yaralanmalarının tanısında düz grafilerin yeri olsa da, en duyarlı girişimsel olmayan tanı yöntemi MRG' dir (30). Manyetik rezonans görüntüleme



gibi cihazlarda sağlanan ilerlemeler neticesinde, kıkırdağın yapısal organizasyonu hakkında net bilgiler elde edilmekte ve hasarlanma mekanizmasıyla ilgili değerlendirmeler daha iyi yapılabilmektedir. Bu sayede MRG ile kıkırdak yaralanmasının erken tespiti de sağlanmaktadır (31). Tanıda altın standart yöntem ise diz artroskopisidir. Kıkırdak yaralanmasında artroskopi ile tanı koyma ve tedavi aynı anda yapılabilir (32).

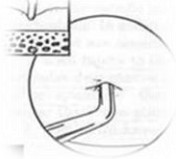
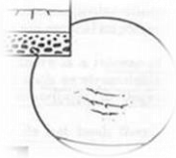


### 2.2.3. Kıkırdak Yaralanmalarının Sınıflandırılması

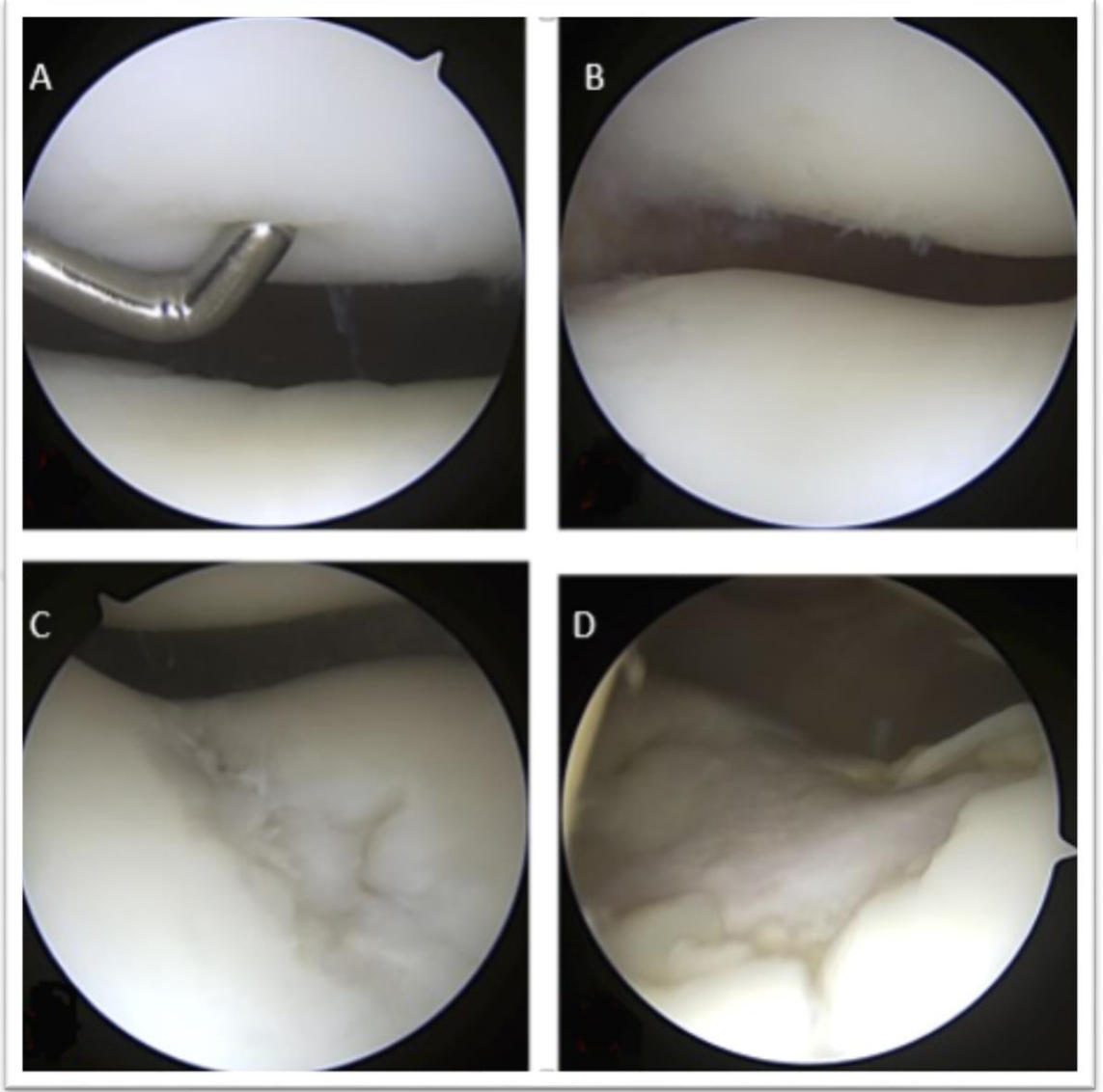
Kıkırdak yaralanmalarının sınıflandırması klinik ve histolojik olarak farklı olabilmektedir. Sınıflandırmalarda en önemli faktör lezyonun derinliğidir. Yüzeysel kalıp subkondral kemiğe ulaşmayanlara yüzeysel kıkırdak hasarı denilir. Subkondral kemiğe ulaşan lezyonlar ise tam kat kıkırdak hasarı denilmektedir (33).

Artroskopik yani klinik olarak kıkırdak hasarı sınıflandırmasında; Outerbridge sınıflaması, Bauer ve Jackson sınıflaması, Uluslararası Kıkırdak Araştırma Derneği artiküler kıkırdak yaralanmaları evreleme sistemi (International Cartilage Repair Society; ICRS) sıklıkla kullanılmaktadır.

Outerbridge sınıflaması sık kullanılan ve derinliği temel alan sınıflamadır (**Tablo 2.1**). Bu sınıflamanın en önemli dezavantajı lezyonun büyüklüğünü tanımlamamasıdır (**Şekil 2.3**) (34). Bauer ve Jackson sınıflamasında 6 tip bulunmakta ve derinliğe ek olarak hasarın şekli hakkında da bilgi vermektedir (**Tablo 2.2**) (35). Uluslararası Kıkırdak Araştırma Derneği artiküler kıkırdak yaralanmaları evreleme sisteminde kıkırdak hasarındaki lezyonun derinliğine, lokalizasyonuna, yüzey durumuna ve subkondral kemik tutulumuna göre tanımlanma yapılmaktadır (**Tablo 2.3**) (36). Bu evreleme sistemi ek olarak tedavi sonrası iyileşmeyi değerlendirmede kullanılan skora da sahiptir.





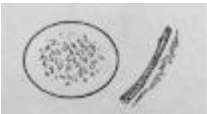

**Tablo 2.1:** Modifiye Outerbridge Sınıflaması

<b>Modifiye Outerbridge Sınıflaması</b>			
<b>Evre</b>	<b>MRG</b>	<b>Artroskopi</b>	<b>Şematize görüntü</b>
1	Normal konturdaki eklem kıkırdağında hiperintensitide	Yumuşama	
2	Eklem kıkırdağı yüzeyine uzanan fissür veya şişme	Yumuşama alanlarında fissür ve fibrilasyon (1-2 mm derinlik)	
3	Fokal ülserasyon ve " yengeç eti " lezyonları	>2 mm kısmi kıkırdak kalınlık kaybı	
4	Tam kat kıkırdak kaybı ve kemikte değişiklikler	Ülserasyon ve subkondral kemik açıkta	



**Şekil 2.3:** Kıkırdak hasarı artroskopi evrelemesi. A: Evre 1 yumuşama. B: Evre 2 fibrilasyon. C: Evre 3 kıkırdak kalınlık kaybı. D: Evre 4 subkondral kemik açıkta.

**Tablo 2.2:** Bauer ve Jackson sınıflaması

<b>Bauer ve Jackson sınıflaması</b>		
<b>Evre</b>	<b>Görünüm</b>	<b>Şematize görüntü</b>
1	Çizgisel	
2	Yıldız şeklinde	
3	Kapak (flep)	
4	Krater	
5	Fibrilasyon	
6	Çökme	

**Tablo 2.3:** Uluslararası Kıkırdak Araştırma Derneği Kıkırdak Yaralanmaları Evreleme Sistemi

**Uluslararası Kıkırdak Araştırma Derneği Kıkırdak Yaralanmaları Evrelemesi**

<b>Kıkırdak durumu</b>	<b>Evre</b>	<b>Tanımlama</b>
Normal	<b>0</b>	Sağlıklı kıkırdak
Neredeyse normal	<b>1a</b>	Yüzeysel lezyon/ yumuşama
	<b>1b</b>	Yumuşamaya ek çatlak
Anormal	<b>2</b>	Kıkırdak kalınlığının %50' den azı etkilenmiş
Ciddi lezyon	<b>3a</b>	Kıkırdak kalınlığının %50' den fazlası etkilenmiş
	<b>3b</b>	Kalsifiye tabakaya ulaşmış
	<b>3c</b>	Subkondral yüzeye kadar ulaşmış
	<b>3d</b>	Lezyon etrafında kıkırdakta tomurcuklanma
Çok ciddi lezyon	<b>4a</b>	Subkondral kemiğe penetrasyon defektin çapından az
	<b>4b</b>	Subkondral kemiğe penetrasyon defektin çapından fazla

### 2.3. Kıkırdak Yaralanması Tedavisi

Kıkırdak yaralanması için birçok tedavi yöntemi bilinmektedir. Tedavi seçimi birçok faktöre ve yaralanmanın ciddiyetine göre belirlenmektedir. Hafif dejeneratif eklem hastalıkları olan hastalar farmakoterapi, fizik tedavi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri verilerek genellikle ameliyatsız olarak tedavi edilmektedir. Hafif ve orta dereceli eklem hastalıkları olan hastalar için cerrahi yaklaşımlar genellikle endike değildir (37). Ameliyat dışı seçenekler orta ve hafif seviyedeki kıkırdak yaralanmaları için etkin tedavi yöntemidir. Fakat şiddetli yaralanmalarda konservatif yöntemlerin etkisinin yeterli olmadığı bilinmektedir. Ayrıca, konservatif tedavi yöntemleri patolojik ve fizyolojik yaralanmaları tersine çevirmese de dejenerasyonu önleyebildiği bilinmektedir. Konservatif yöntemlerin potansiyel olarak mevcut rahatsızlığı hafifletebileceği ve ağrıyı da kesebileceği düşünülmektedir.

Cerrahi seçenekler, hücre bazlı ve hücre dışı rekonstrüktif tedaviler olarak sınıflandırılabilir. Hücre dışı rekonstrüktif tedaviler arasında mikrokırık ve mozaikplasti, orta derecede dejeneratif eklem hastalıkları olan hastalar için genellikle tercih edilen tedavi seçeneğidir. Mikrokırık; kendi kendini yenilemeyi teşvik etmek için artroskopi yoluyla subkondral kemiğe hasar verilerek, yeni fibröz kıkırdak dokunun büyümesini indüklemek için kullanılan bir yöntemdir (38, 39). Mozaikplasti, daha düşük ağırlık taşıyan başka bir bölgeden greft implantasyonu içeren bir yöntemdir. Mozaikplasti tekniğinde subkondral kemiğin bir kısmı ile birlikte otogreft veya allogreft kıkırdak dokusu alınmaktadır. Bu alınan kıkırdak, hasarlı kıkırdakların çıkarılmasıyla oluşturulan boşluğa implante edilmektedir (40).

Hücre dışı rekonstrüktif tedavilerin öngörülemeyen sonuçları araştırmacıları ACI gibi hücre temelli tedaviler geliştirmeye yöneltmiştir. Hücre temelli olan bu ACI yönteminde ilk olarak artroskopik yöntemle, hastanın düşük ağırlık taşıyan sağlam kıkırdak bölgesinden biyopsiler alınmaktadır. Daha sonra sağlam kıkırdak dokusundan alınan bu biyopsilerden kondrositler ayrıştırılmakta ve hasarlı bölgeye implante edilmektedir (41, 42).

Proloterapi ve biyolojikler, onarımı uyarmak için hasarlı dokuya dekstroz veya trombosit zengin plazma (*platelet rich plasma* -PRP) gibi biyolojik maddelerin eklem enjekte edildiği başka bir kıkırdak tedavi yöntemidir (43, 44). Ancak bu yöntemlerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Şiddetli dejeneratif eklem hastalıkları için altın standart tedavi tam eklem replasmanıdır. Bununla birlikte, bu tedavi teknikleri ağrıya sadece geçici bir rahatlama sağlayabildiği bilinmektedir. Bu yöntemlerin hiçbiri kıkırdağın doğal yapısını, bütünlüğünü, doku entegrasyonunu ve mekanik özellikleri dâhil tüm işlevlerini güvenilir bir şekilde yeniden oluşturamamaktadır (44-47). Şu anda uygulanan tedavi seçeneklerinin bir listesi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (**Tablo 2.4**).

**Tablo 2.4:** Dejeneratif eklem hastalıklarında uygulanan tedavilerin avantaj ve dezavantajları

<b>Dejeneratif eklem hastalıklarında uygulanan tedaviler</b>			
<b>Konservatif yöntemler (orta ve daha az eklem dejenerasyonu)</b>			
<b>Yöntem</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>	<b>Kaynak</b>
Egzersiz	Semptomları azaltmak, eklem fonksiyonlarını artırmak, sakatlığı önlemek	Yanlış uygulama daha fazla hasar	(53,54)
Kilo verme	Ağrıyı azaltmak, daha fazla fonksiyon	Yok	(55,57)
Güçlendirme egzersizleri	Eklemdeki basıncı azaltmak, dengeyi artırmak ve dejenerasyonu yavaşlatmak	Yanlış uygulama daha fazla hasar	(57-59)
Ortezler	Ağrıyı hafifletmek, dengeyi artırmak	Konforsuz, hareketi kısıtlar	(60)
Non steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)	Ağrı kesici	Gastrointestinal, kalp ve böbrek yan etkileri	(61)
Topikal NSAİİ	Ağrı kesici	Cilt irritasyonu	(62)
Kıkırdak takviye edici ilaçlar	ağrı azalması, eklem için hafif koruyucu (sadece glukozamin)		(63,64)
Proloterapi (PRP vb.)	Ağrı azaltma, fonksiyonu artırma, hayvan çalışmalarında fibröz ve hyalin kıkırdak oluşumunu sağlama	İntravenöz işlem riski	(43,44)
<b>Cerrahi yöntemler (orta ve daha fazla eklem dejenerasyonu)</b>			
Mikrokırık	Fibröz kıkırdak gelişimini destekler	İyileşme dokusunun mekanik desteği eksik	(39,40)
Mozaikplasti	Fibröz kıkırdak gelişimini destekler	Sınırlı donör alanı, değişken sonuçlar	(65)
ACI	Otolog olması doku reddi ihtimalini azaltır	İki cerrahi ihtiyacı, uzun postop süreç, değişken sonuçlar	(66,67)
Matriks kaynaklı ACI	İn-vitro üstün histolojik sonuçlar	Fonksiyonel üstünlük ispatlanmamış otolog yönteme göre	(68,69)

Bu prosedürleri iyileştirmek için büyük çabalar devam etmektedir. Kıkırdak dokusunun tam rejenerasyonunu teşvik etmek için yeni yaklaşımlara ilişkin önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Gen transferi yöntemi kıkırdak onarımını teşvik edebilen ve gen dizilerini tanımlamak için kullanılan yeni bir tekniktir (48). Ek olarak, piyasada mevcut tedavi seçeneklerini desteklemek için önceden ekilmiş birkaç kıkırdak iskelesi de bulunmaktadır (49). Bu yöntemler aynı zamanda matriks kaynaklı ACI olarak da adlandırılmaktadır. Bu yöntemde hücre bütünlüğü korunurken hücre iletimi ve implantasyonu için bir iskele görevi görmek üzere tasarlanmış üç boyutlu matriks kullanılmaktadır (50, 51). Gelişen biyobaskı teknolojileri ve biyomateryal bilgisini geliştiren mevcut çalışmalar, uygun mekanik özelliklere sahip doğal kıkırdakların katman yapısını taklit edebilen iskeleler oluşturmayı amaçlamaktadır (52).

## **2.4. Mikrokirik Uygulama Yöntemleri**

### **2.4.1. Mikrokirik**

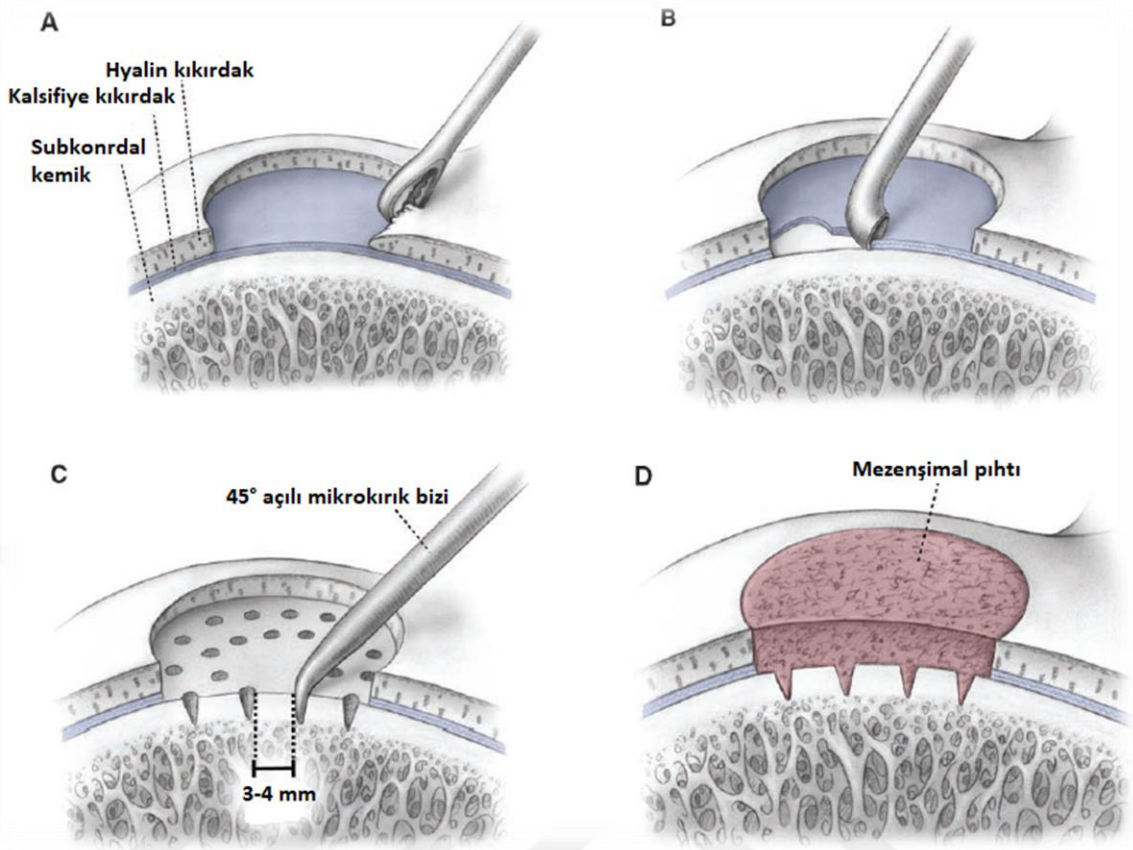
Artrskopik olarak kıkırdak yaralanmasına yönelik uygulanan mikrokirik yöntemi ilk olarak Steadman tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır (70). Uygulamanın kolaylığı, düşük maliyetli olması, ek hazırlığa ihtiyaç olmaması ve yapılabilecek diğer müdahaleleri engellememesi nedeniyle sıkça kıkırdak yaralanmaları tedavisinde kullanılmaktadır (71). Drilleme yöntemine benzemesine rağmen ısı oluşturmadığı için çevredeki dokulara zarar vermez. Diğer tedavi yöntemlerini engellemeyip geri dönüşümü olabilen bir tekniktir (71, 72). Omuz, kalça ve ayakbileği eklemünde de başarılı şekilde mikrokirik uygulanabilmektedir (73). Artroskopik olarak gerçekleştirilen bu mikrokirik yöntemi, Steadman tarafından üç portalden tanımlansa da iki portalle de kolaylıkla uygulanabilmektedir (71). Portaller belirlenirken lezyonun yeri dikkate alınır. Femoral kondillerin iç kısımları için standart anteromedial ve anterolateral portal yeterli görülmektedir. Defekt posteriorda ise inferior portal kullanılırken, patellafemoralde defekt var ise superolateral portal önerilmektedir.

Mikrokirik uygulanacak defektli kıkırdak sahası üzerinde kıkırdak bulunabilir ve bu iyileşme dokusuna engel olabilmektedir. Mikrokirik yapılmadan önce bu kıkırdağın debride edilmesi gerektiği belirtilmektedir (74). Sağlam olan kıkırdak defektin etrafında dik açılı şekilde hazırlanması gerekmektedir. İyi şekilde yapılan bu hazırlık ile mikrokirik sonrası defekt alanında oluşacak iyileşme dokusunu basıdan ve makaslamadan koruyarak, fibrin pıhtının iyi tutunması sağlanabilmektedir. Hasarlı alanda kalsifiye kıkırdağında



kaldırılması önerilmektedir. Bu sayede yeni oluşacak kıkırdak subkondral alana daha iyi tutunabilmektedir (75). Fakat bazı kaynaklarda kalsifiye kıkırdak tabakanın korunması halinde hyalin kıkırdağa daha benzer iyileşme dokusu olabileceği savunulmaktadır (76). Kıkırdağın debridmanı *shaver* vasıtasıyla yapılırken, kalsifiye kıkırdağın uzaklaştırılması ise küret ile yapılmaktadır. Kalsifiye kıkırdak kaldırılırken subkondral kemiğin korunması gerekmektedir. Bu nedenle elle kontrol edilebilen küret kullanılması önerilmektedir. Eğer subkondral kemik aşırı tıraşlanırsa kemik hipertrofisi gözlenmekte ve daha ince kıkırdak gelişmesine sebep olmaktadır. Defektin kenarlarından başlayarak mikrokirik *bizi* yardımıyla, subkondral alana dik olacak şekilde delikler açılır. Konik uçlu olan mikrokirik *bizi* sayesinde derinliğe hâkim olunabilmekte ve çıkarılması kolaylaşmaktadır. Bu *bizler* 30, 45, 90 derecelik eğimlerle tasarlanmıştır ve defekte dik şekilde delik açılmasını sağlamaktadır. Delik oluşturulması için itirme kuvveti yerine çekiç kullanılması önerilir. Delikler aralarında 3-4 mm olacak şekilde, birbirine yakın fakat birleşmeyecek şekilde açılmalıdır. Az sayıda delik olması halinde oluşacak tamir dokusunun miktarı da az olacaktır. Deliklerdeki derinlik 3-4 mm olması gerekmektedir (Şekil 2.4). Yeterli derinliğe ulaşıldığının anlaşılması için yağ damlacığı çıktığı gözlemlenmelidir (77). Turnike boşaltılarak deliklerden kan ve yağ damlacıklarının deliklerden geldiği gözlemlenebilir.

Artroskopik görüntüleme sonlandırılırken mikrokirik uygulanan alanın eklemin hangi hareket derecesinde temas halinde olacağına bakılmalı ve rehabilitasyon planlaması için not edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Mikrokirik sonrası dren kullanılmaması önerilmektedir. Mikrokirik yapılacak hastada menisküs problemi de varsa, önce menisküs onarımı yapılması daha sonra ise mikrokirik uygulanması önerilmektedir. Bağ hasarı eşlik ediyorsa önce mikrokirik uygulanması sonra ise bağ onarımı yapılması önerilmektedir.



**Şekil 2.4:** Mikrokirik tekniği adımları (78). A: Marjinal kıkırdak elde etmek için debridman küret ile uygulanır. B: Kalsifiye kıkırdak tabakası kaldırılır. C: Biz yardımıyla 3-4 mm aralıklarla mikrokirik uygulanır. D: Defekt alanı iyi tutunmuş mezenşimal pıhtı ile dolar.

#### 2.4.2. Mikrokirik Yöntemine Ek Neoadjuvan Tedaviler

Mikrokirik yönteminin etkinliği gösterilmiş olsa da, birçok çalışmada bu tedaviye ek yöntemler eklenip daha iyi sonuç elde edilmesi amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Mikrokirik uygulanacak defekt alanı dik olmadığı ve kapsanmayan bir alanda ise, uygulama sonrası oluşacak fibrin pıhtının tutunması için matriks kullanılması önerilmektedir. Mikrokirik uygulanan alandaki iyileşme dokusunun stabilizasyonu ve daha büyük defektlerde koruma amaçlı matriksler kullanılmaktadır. Bu matriksler ile fibrin pıhtı yerinde kalmakta ve daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Matriksler sayesinde 2 cm<sup>2</sup>' den daha büyük defekt alanlarına mikrokirik rahatça uygulanabilmektedir. Bu şekilde iyileşme dokusunda oluşabilecek hipertrofinin de engellendiği düşünülmektedir. Fakat bir çalışmada kondrosit ekilmemiş kollajen

matriksler ile yapılan kapamanın ek yarar sağlamadığı deneysel çalışmada gösterilmiştir (79). Matriks olarak hyalüronik asit içeren eriyebilen polimerler (Chondrotissue; Biotissue Tech, Freiburg, Almanya), tip 1 ve tip 3 kollajen içeren çift katmanlı biyomateryal (Chondrogide; Geistlich Pharma, Wolhusen, İsviçre) ya da *Chitosan*-gliserol fosfatlar gibi matriks türevleri kullanılmaktadır (74, 80). *Chitosan*-gliserol fosfat matriksinin iyileşme dokusunda daha fazla tip 2 kollajen ve PG içerdiği, bu sayede oluşan kıkırdağın hyalin kıkırdağa daha fazla benzediği çalışmalarda gösterilmiştir (74).

2019 yılının sonlarına doğru yayınlanan deneysel bir çalışmada *wnt/β-catenin* yolağının aktive edilmesiyle mikrokırık sonrası daha iyi kıkırdak iyileşmesi olabileceği düşünülmüştür (81). Buna yönelik tavşanlara 4 hafta boyunca içme suyunda lityum karbonat 7 mM verilmiş ve verilmeyen gruba göre kıkırdak iyileşmesi anlamlı şekilde üstün olarak değerlendirilmiştir (81). Yapılan iki deneysel çalışmada mikrokırık ve hyalüronik asit enjeksiyon kombinasyonu denenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir (82, 83). Mikrokırık ve düşük moleküllü kartogenin kombinasyonunun denendiği hayvan deneyli çalışmada kartogenin uygulanan kıkırdaqlarda daha iyi sonuç elde edilmiştir (84). Mikrokırık ve aralıklı rekombinant parathormon kombinasyonunda kıkırdak iyileşmesinin daha kötü olduğu ortaya konmuştur (85). Adipoz doku mezenkimal kök hücresiyle yapılan kombinasyonda anlamlı fark görülmemiştir (86). Mikrokırık tekniğinin PRP, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve rhFGF-18 ile yapılan kombinasyonlarının ele alındığı deneysel çalışmalarda daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır (87 -89)

Bazı yazarlar, mikrokırık sonrası defekt alanının üzerini periost ile kaplamışlardır. Bu yöntemde daha kalın kıkırdak dokusu elde edildiği bildirilmiştir (90). Periost dokusunun içerisinde yer alan transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IGF-1, kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ve kıkırdak gelişiminde rol oynayan birçok faktörler ile daha iyi kıkırdak dokusu elde edilebildiği gösterilmiştir (91). Kullanılacak periost greftinin, defekt boyutundan 1-2 mm daha büyük olması gereklidir. Tibia proksimal anteromedialden ve *pes anserinus*dan periost grefti alınabilir. Periostun *kambiyum* tabakası defekte bakacak şekilde yerleştirilir. Emilebilen süturler defektin üzerini örterek sağlam kıkırdağa dikilir (73). Mikrokırık alanının periost ile örtümü, subperiosta PRP ve intraartiküler PRP uygulanması şeklinde yapılan kombinasyon Karakaplan ve ark. tarafından tavşanlar üzerinde denenmiştir (92). Bu üçlü kombinasyonun daha iyi sonuç verdiği ortaya konmuştur. Kollajen membranına scSOX-9 eklenerek yapılan mikrokırık tekniği kombinasyonunda iyileşme dokusunda hyalin

kıkırdak elde edilebildiği gösterilmiştir (93). Kollajen *skafold* ve BMP-7 ‘nin eklendiği kombine mikrokırık yönteminde daha iyi kalitede iyileşme dokusu olduğu gösterilmiştir (94). Bir başka çalışmada ise BMP-4 ve skafoldun eklendiği kombine mikrokırık yönteminde hyalin kıkırdak dokusunun 12. haftada tam olarak iyileştiği görülmüştür (95). Koyunlar üzerinde yapılan çalışmada, kollajen membran ve rekombinant insan fibroblast büyüme faktörü- 18 (RhFGF-18) mikrokırık sonrası uygulanmış ve daha iyi sonuç elde edilmiştir (96). Bu yöntemlerin hepsi hayvanlar üzerinde uygulanmıştır. Bu nedenle kombine tedavilerin üstünlüğünü gösteren kanıt değeri yüksek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 3. MATERYAL VE METOT

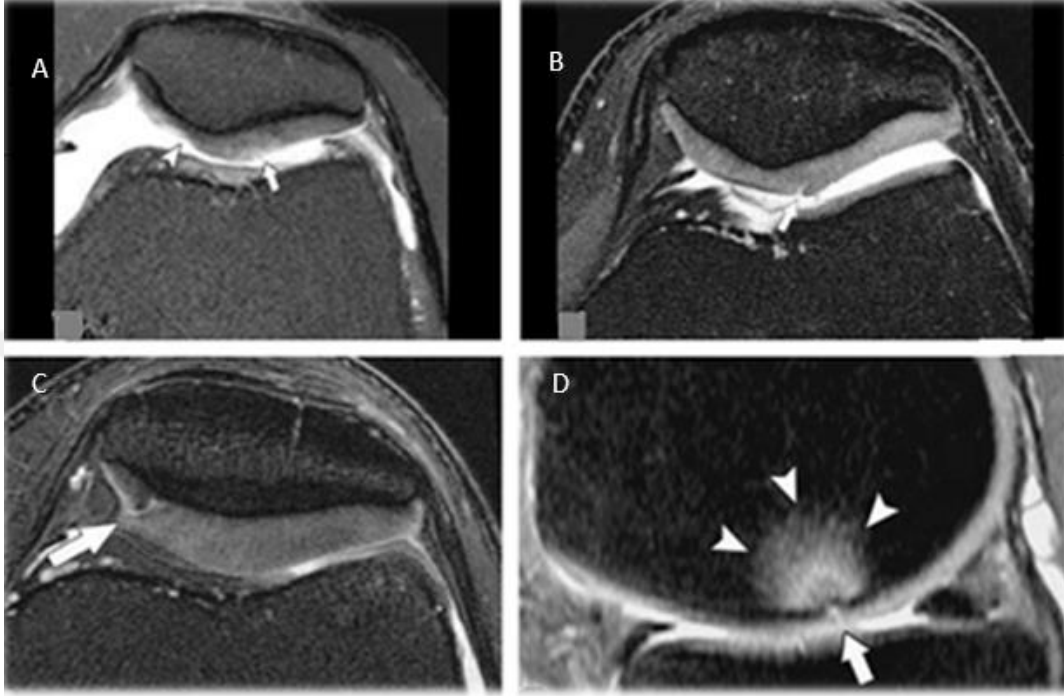
#### 3.1. Hastalar ve Değerlendirilmesi

2020/173 karar sayılı ve ‘Diz Eklemi Kıkırdak Hasarına Yönelik Mikrokırık Uyguladığımız Hastaların Orta ve Uzun Dönem Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi’ başlıklı çalışmamız 10/11/2020 tarihinde İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür. Klinik değerlendirme ve veri toplama işlemleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden 2010 ile 2015 yılları arasında kliniğimizde diz artroskopisi yapılan ve mikrokırık uygulanan hastalar taranmıştır. Diz kıkırdak hasarı nedeniyle mikrokırık yapılan hastalardan; bağ hasarı olanlar, eklemden dizilim bozukluğu olanlar, menisküs onarımı yapılanlar ve 18 yaş altında olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Mikrokırık tedavisi uygulanan hastalardan ulaşılamayan ve çalışmaya katılmak istemeyenler yine çalışmadan çıkarılmıştır. Kliniğimizde 2010 ile 2015 yılları arasında 92 hastaya diz artroskopisi ve mikrokırık uygulandığı tespit edilmiştir. Çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan ve iletişim kurularak son kontrolleri yapılabilen 45 hasta çalışmamızda geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar geriye dönük olarak değerlendirilirken; cinsiyet, yaş, taraf, operasyon sonrası geçen süre, oluş şekli, operasyon öncesi MRG’deki kıkırdak hasarının Outerbridge sınıflaması (**Şekil 3.1**), kıkırdak defektinin boyutu, operasyon öncesi VOMAC, Lysholm diz skorlaması ve KOSS parametreleri incelendi. Ayrıca hastaların son muayeneleri yapıp, VOMAC, Lysholm, KOSS skorları ile vücut kitle indeksleri

sorgulandı. Ek olarak hastalara memnuniyetleri sorularak, memnun, orta memnun ve memnun değil kategorilerinde değerlendirildi. Fonskiyonel skorlamalarda kullanılan ölçekler tablolarda belirtilmiştir (**Tablo 3.1, 3.2, 3.3**).



**Şekil 3.1:** Kıkırdak hasarı MRG sınıflaması. A: Evre 1 kıkırdak normal konturda sinyal artışı (beyaz oklar). B: Evre 2 kıkırdak yüzeyine uzanan fissür ve şişme (beyaz ok). C: Evre 3 fokal ülserasyon (beyaz ok). D: Evre 4 tam kat kıkırdak kaybı, ülserasyon ve kemik iliği ödemi (beyaz oklar).

**Tablo 3.1:** Lysholm diz skorlama ölçeği (97).

<b>Lysholm diz skorlama</b>		
<b>Aksama</b>	Yürürken aksamam olmaz	5
	Yürürken hafif aksarım	3
	Yürürken sürekli aksarım	0
<b>Destek (baston, koltuk değneği)</b>	İhtiyacım olmuyor	5
	Baston veya koltuk değneği kullanıyorum	2
	Yükün tamamını desteğe veriyorum	0
<b>Dizde kilitlenme hissi</b>	Dizimde kilitlenme yok	15
	Takılma hissi var kilitlenme yok	10
	Dizimde ara sıra kilitlenme olur	6
	Dizimde sık sık kilitlenme olur	2
	Şimdi bile kilitlenme var	0
<b>Diz eklem instabilitesi (bükülme-kopma hissi)</b>	Yok	25
	Zorlayıcı aktivite yaparken nadiren	20
	Zorlayıcı aktivite yaparken sık	15
	Günlük işler sırasında nadiren	10
	Günlük işler sırasında sık	5
	Her adımda	0
<b>Ağrı</b>	Dizimde ağrı yok	25
	Zorladığımda hafif olan geçici ağrı	20
	Zorladığımda olan belirgin ağrı	15
	1,5 km yürüyünce olan belirgin ağrı	10
	1,5 km' den az yürüyünce olan belirgin ağrı	5
	Dizimde sürekli ağrı var	0
<b>Şişlik</b>	Yok	10
	Zorlanma ile şişlik olur	6
	Günlük işlerde bile dizim şişer	2
	Dizim sürekli şiş	0
<b>Merdiven çıkmak</b>	Sorun yok	10
	Hafif sorunlu	6
	Basamakları tek tek çıkabiliyorum	2
	Merdiven çıkamıyorum	0
<b>Çömelme</b>	Çömelirken sorun yaşamıyorum	5
	Hafif sorun yaşıyorum	4
	Dizimi 90 dereceden fazla bükemiyorum	2
	Mümkün değil	0

**Tablo 3.2:** VOMAC skortlama ölçęi (98).

<b>Vomac skortlama ölçęi</b>					
<b>Ağrı</b>	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta şiddetli ağrı	Şiddetli ağrı	Çok şiddetli ağrı
Düz zeminde yürümekle	0	1	2	3	4
Merdiven inip çıkmakla	0	1	2	3	4
Gece yatakta	0	1	2	3	4
Ayakta durmakla	0	1	2	3	4
<b>Sertlik</b>	Sertlik yok	Hafif sertlik	Orta sertlik	Şiddetli sertlik	Çok şiddetli sertlik
Sabah ilk yürüme sırasında	0	1	2	3	4
Oturma, uzanma sonrası	0	1	2	3	4
<b>Fiziksel fonksiyon</b>	Zorluk yok	Hafif zorluk	Orta zorluk	Epey zor	Çok çok zor
Merdiven inme	0	1	2	3	4
Merdiven çıkma	0	1	2	3	4
Otururken ayağa kalkma	0	1	2	3	4
Yere eğilme (çömelme)	0	1	2	3	4
Düz zeminde yürüme	0	1	2	3	4
Arabaya binme-inme	0	1	2	3	4
Alışveriş yapma	0	1	2	3	4
Çorap giyme	0	1	2	3	4
Çorap çıkartma	0	1	2	3	4
Yataktan kalkma	0	1	2	3	4
Yatakta uzanma	0	1	2	3	4
Banyoya girme -çıkma	0	1	2	3	4
Oturma	0	1	2	3	4
Tuvalate girip -çıkma	0	1	2	3	4
Ağır ev işleri	0	1	2	3	4
Hafif ev işleri	0	1	2	3	4

*Not:* Toplam puanx100/96=VOMAC skoru %

**Tablo 3.3:** KOOS skorumlama 6lçeği (99).**KOOS skorumlama 6lçeği**

<b>Belirtiler</b>	
Dizinizde Şişlik var mı?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman
Dizinizi hareket ettirirken gıcırdamaya hissedermisiniz?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman
Hareket ederken diziniz kilitlenir mi?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman
Dizinizi tam olarak uzatabiliyor musunuz?	Her zaman / Sık sık / Bazen / Nadiren / Hiç
Dizinizi tam olarak bükabiliyor musunuz?	Her zaman / Sık sık / Bazen / Nadiren / Hiç
<b>Sertlik</b>	
Sabah ilk uyandığınızda diz eklemelerizdeki sertlik ne kadar Şiddetli olur?	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Gün içinde oturduktan, dinlendikten sonra diz sertliğiniz ne kadar Şiddetli olur?	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
<b>Ağrı</b>	
Dizinizde ne kadar sık ağrı olur?	Hiç / Aylık / Haftalık / Günlük / Her zaman
Dizinizi kıvrırmak,döndürmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Dizi tam düzleŐtirmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Dizi tam bükmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Düz zeminde yürümek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Merdiven inmek veya çıkmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Gece yataktayken	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Oturmak veya yatmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Ayakta dik durmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
<b>Fonksiyon, günlük yaşam</b>	
	YaŐadıęımız zorluk derecesini belirtin.
Merdiven inmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Merdiven çıkmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Oturduğunuz yerden kalkmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Ayakta durmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Yere eğilmek/ Bir nesne almak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Düz zeminde yürümek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Arabaya binmek/inmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
AlıŐveriŐe gitmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Çorap/Klotlu çorap giymek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Yataktan kalkmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Çorap/Klotlu çorap çıkarmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Yatakta yatmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Banyoya girmek/çıkarmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Oturmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Tuvalete girmek/çıkarmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Ağır ev işleri	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Hafif ev işleri	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
<b>Spor ve boŐ zaman değerlendirme aktiviteleri</b>	
	YaŐadıęımız zorluk derecesini belirtin.
Çmelmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
KoŐmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Zıplamak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Dizinizi kendi ekseninde döndürmek	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
Diz st oturmak	Yok / Hafif / Orta / Şiddetli / Çok Şiddetli
<b>Yaşam kalitesi</b>	
Ne kadar sık diz probleminizin farkındasınız?	Hiç / Aylık / Haftalık / Günlük / Her zaman
Dizinize zarar verme potansiyeli olan aktivitelerden kaçınmak için yaşam Őeklinizi deęiŐtirdiniz mi?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman
Dizinizdeki güvensizlikten dolayı ne kadar sıkıntılısınız?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman
Genelde dizinizle ilgili ne kadar zorluğunuz var?	Hiç / Nadiren / Bazen / Sık sık / Her zaman



Çalışmadaki fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesi için tablolarda (Tablo 5, 6, 7) belirtilen üç skorlama sistemi de kullanıldı. Lysholm diz skorlama sisteminde 0 ile 100 arasında toplam puan elde edilmektedir. Bu skorlama sistemindeki derecelendirme ise 65 puan altı kötü, 65-83 puan arası orta, 84-90 puan arası iyi ve 90 puan üstü mükemmel olarak kabul görmüştür (100). VOMAC skorlama ölçeğinde elde edilen toplam değer 96 ya bölünüp 100 ile çarpılarak yüzdelik değer elde edilmektedir. KOOS skorlama ölçeğinde 5 ayrı bölüm olarak hesaplanıp ortalama yüzdelik değer elde edilmektedir.

Hastaların yaşları 50 yaş altı ve üstü olarak iki ayrı grupta incelendi. Artroskopik olarak ölçülen kıkırdak defekti boyutunu ise 2 cm<sup>2</sup> ve altı ile 2-4 cm<sup>2</sup> arası olarak iki ayrı grupta değerlendirmeye alındı. Vücut kitle indeksini ise 20-25 kg/ m<sup>2</sup> arası, 25-30 kg/ m<sup>2</sup> arası ve 30 kg/ m<sup>2</sup> 'den büyük olarak 3 ayrı grupta incelendi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Veriler medyan (minimum- maksimum), ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklerde T testi, Wilcoxon testi, Pearson Ki-Kare testi, Kruskal Wallis testi, tek yönlü varyans analizi testi ve Spearman korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

### **3.3. Cerrahi Yöntem**

Hastaların tamamında ameliyat öncesinde bilgilendirilme yapılmış ve yazılı aydınlatılmış cerrahi onamları alınmıştır. Operasyon dan 30 dakika önce cerrahi profilaksi amaçlı uygun dozda intravenöz sefazolin uygulandı. Hastaların çoğuna spinal veya nadiren genel anestezi uygulandı. Diz katlanır masalarda supin pozisyonunda hastalar yatırıldı. Opere edilecek alt ekstremité tarafına turnike manşonu takıldı. Diz etrafındaki kıllar traş makinesi ile temizlendi. Diz bölgesi bilek seviyesine kadar önce klorheksidinli sabunla yıkanıp daha sonra da %10' luk povidon iyot solüsyonu ile boyanarak steril şartlar elde edildi. Diz katlanır masada diz eklemi cerrahi belirteçleri çizilip giriş portalleri belirlendi ( **Şekil 3.2**).



**Şekil 3.2:** Artroskopi için diz eklemi portal giriş yerleri ve anatomik yapılar belirlenmiş (A: anterolateral. B: anteromedial).

Ekstremitte elevasyonda tutularak venler boşaltılıp, hastanın tansiyon değerine göre turnike aktiflendi. Anterolateral portalden eklem giriş sağlandı. Artroskopik değerlendirme için 30 derecelik skoplar kullanıldı. Öncelikle diz eklemi muayenesi yapıldı. Suprapatellar bölge ve patellofemoral alan değerlendirilip medial aralık görüntülenerek anteromedial portal açıldı. Kıkırdak alanları değerlendirilip defektin boyutu prob yardımıyla ölçüldü. Shaver yardımıyla öncelikle kıkırdak defektli bölgesinin debridmanı yapıldı ve saçaklanmalar da traşlandı. Ardından mikrokırık uygulanması için defekt alanında küret yardımıyla kontrollü şekilde belirgin ve uygun derinlik oluşturuldu. Kalsifiye kıkırdak tabakası kaldırıldı. Ardından 45 derecelik mikrokırık bizi ile 3 -4 mm aralıklarla ve 3 -4 mm derinliğinde mikrokırıklar oluşturuldu

(**Şekil 3.3**). Daha sonra turnike sonlandırılıp, oluşan deliklerden kan ve yağ damlacığı gelmesi gözlemlendi. Mikrokirik uygulanan alanda pıhtının stabil kalabileceği görüldükten sonra operasyon sonlandırılıp, giriş yapılan portaller kapatıldı.



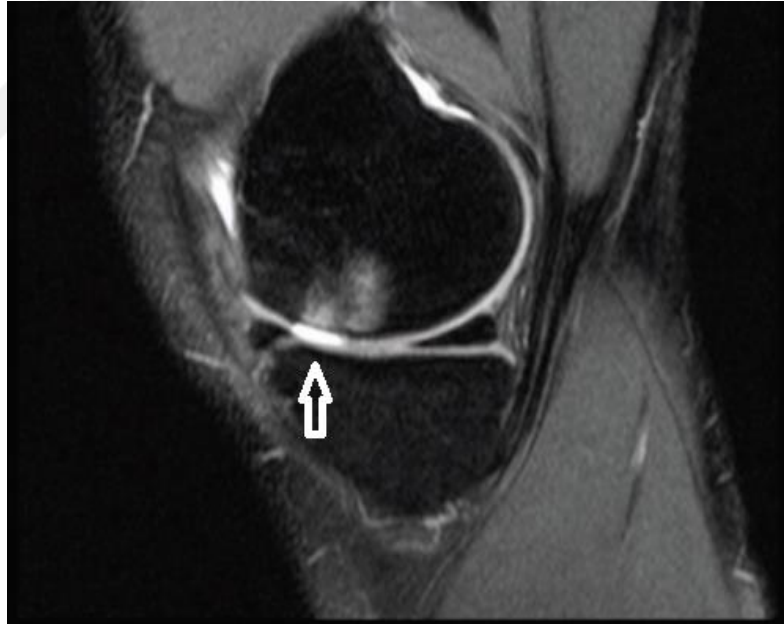
**Şekil 3.3:** Tam kat kıkırdak defekti alanına 45<sup>0</sup> açılı biz yardımıyla mikrokirik uygulanması.

### 3.4. Örnek Olgular

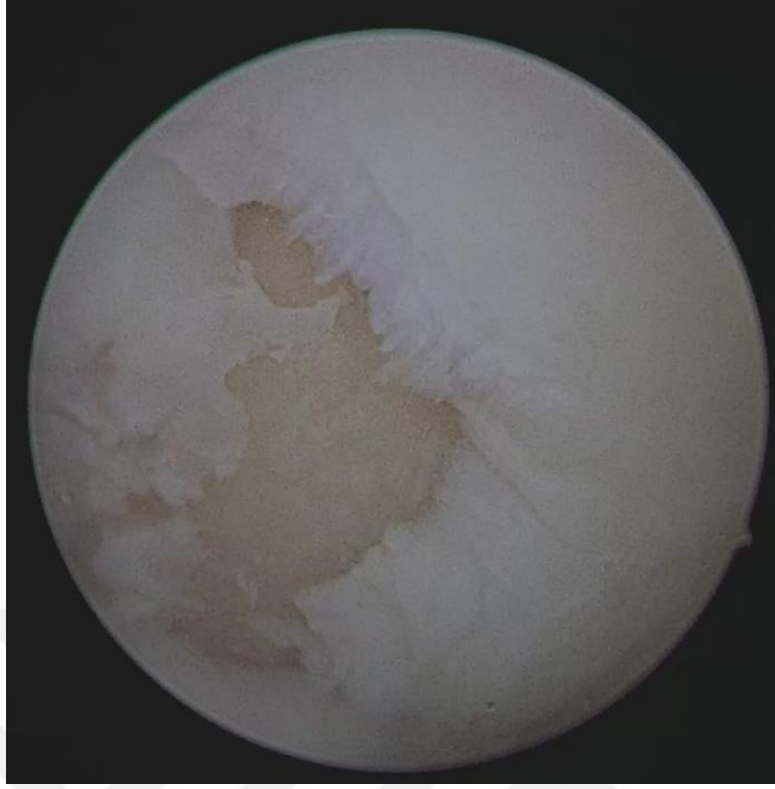
#### 3.4.1. Örnek Olgu 1

Otuz yedi yaşında erkek hasta 3 ay önce sıçrama sonrası sağ diz üzerine düşme öyküsü ile kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde sağ diz medial eklem hattında ağrısı vardı. Bağ gevşekliği olmayan hastanın, menisküs ve bağ hasarı tanısında faydalı olan tüm provokatif testleri negatifti. Basarak çekilen *X-ray* görüntüleri normal olarak değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntülerinde femur medial kondil eklem yüzeyinde homojen olmayan sinyal artışı ve aynı bölgede kemik iliği ödemi saptandı (**Şekil 3.4**). Hastaya diz artroskopisi planlandı. Yapılan diz artroskopisinde femur medial kondilde yaklaşık 2 cm<sup>2</sup> ebatında tam kat kıkırdak defektine rastlandı (**Şekil 3.5**). Dizin artroskopik muayenesinde başka patolojiye rastlanmadı. Kliniği ile uyumlu alanda defektin olması ve

tam kat kırıkta defekti olması nedeniyle mikrokirik uygulanmasına karar verildi. Mikrokirik işlemi için öncelikle defekt alanının debridmanı yapıldı. Daha sonra 45° lik *biz* ile 3-4 mm aralıklarla mikrokirik uygulandı (Şekil 3.6). Deliklerden yağ damlacığı geldiği gözlenerek yeterli derinliğe ulaşıldığı düşünüldü (Şekil 3.7). Yeterli sayıda mikrokirik oluşturulduğu görüldü (Şekil 3.8). Turnike sonlandırılıp operasyon sonlandırıldı. Operasyondan hemen sonra hastaya 48 saat boyunca soğuk uygulama yapıldı. On iki saat sonra ise pasif diz egzersizleri başlandı. Sekiz hafta boyunca sağ tarafına basmadan ambule edildi. Dört hafta boyunca pasif eklem hareket açıklığı (ROM) artırıcı egzersizler, kalan 4 hafta boyunca da aktif ROM artırıcı diz egzersizleri yapıldı. Sekizinci haftanın sonunda sağ tarafına tolere edebildiği kadar basarak mobilize olmasına izin verildi. On iki haftaya kadar suda yürüme egzersizleri verildi. On iki haftanın sonunda tam yük verme ve güçlendirme egzersizleri yapıldı. Hastanın bir yıl sonraki kontrolünde şikâyetlerinin tamamı geçmişti.



**Şekil 3.4:** Preop diz MRG' sinde femur medial kondil eklem yüzeyinde sinyal artışı ve aynı bölgede kemik iliği ödemi (beyaz ok).



**Şekil 3.5:** Femur medial kondilde tam kat kıkırdak defekti.



**Şekil 3.6:** Defekt alanına 3-4 mm aralıklarla mikrokırık uygulanması.





**Şekil 3.7:** Mikrokırık deliklerinden yağ damlacığı gelmesi.



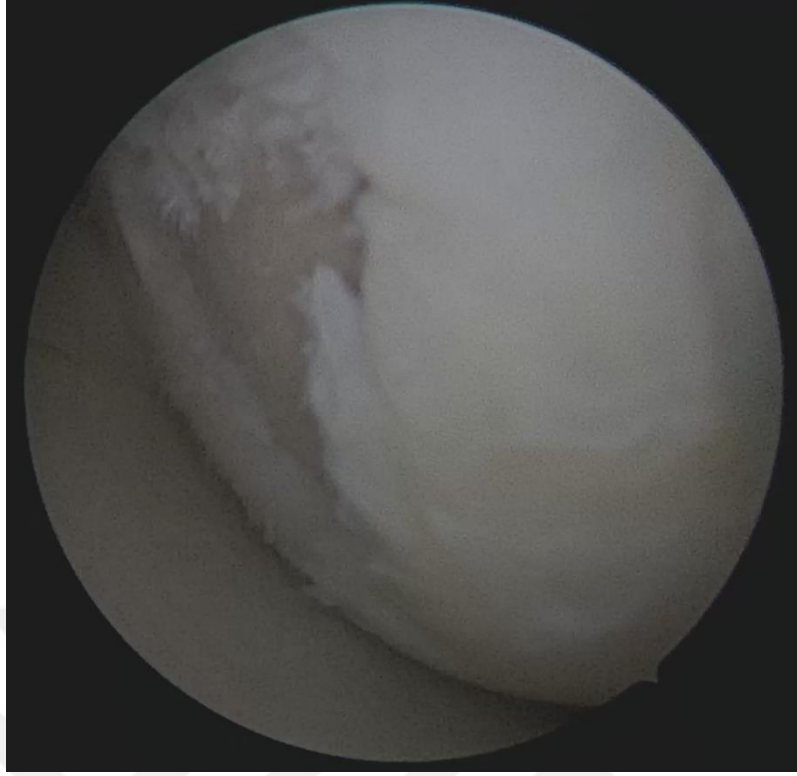
**Şekil 3.8:** Yeterli sayıda ve derinlikte mikrokırık.

### 3.4.2. Örnek Olgu 2

On sekiz yaşında erkek hasta 2 ay önce spor yaralanması sonrası sol dizinde geçmeyen ağrı ile başvurdu. Yapılan muayenesinde sol diz medial tarafta kompresyonda ağrısı vardı. Hastanın, menisküs ve bağ hasarı tanısında faydalı olan tüm provokatif testleri negatifti. Ayakta basarak çekilen mukayeseli *X-ray* görüntüleri normal olarak değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntüsünde femur medial kondil eklem yüzeyinde kırık hasarı bulgusu ve kemik iliği ödemi saptandı (Şekil 3.9). Hastaya tanı ve tedavi amaçlı diz artroskopisi planlandı. Operasyon öncesinde hastanın Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları değerlendirildi. Preop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla; 50, 32 ve 65' di. Hastanın sol dizine yapılan artroskopisinde femur medial kondilde yaklaşık 2,5 cm<sup>2</sup> ebatında tam kat kırık defektine rastlandı (Şekil 3.10). Dizin artroskopik muayenesinde başka patolojiye rastlanmadı. Kliniği ile uyumlu alanda defektin olması ve tam kat kırık defektinin olması nedeniyle mikrokırık uygulanmasına karar verildi. Mikrokırık işlemi standartlara uygun şekilde uygulandı. Turnike sonlandırılıp operasyona son verildi. Operasyon sonrası rehabilitasyon daha önceden bahsedildiği gibi uygulandı. Hastanın birinci yıldaki kontrolünde şikâyetlerinin tamamı geçmişti. Çalışma için hasta muayene çağırıldı ve çalışmaya katılma onamı alınarak değerlendirildi. Hastanın diz eklem açıklığı tamdı. Postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları sırasıyla; 80, 16, 91 olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi 25' in altında olan hastanın memnuniyet sorgulamasında memnun olarak değerlendirildi.



Şekil 3.9: Diz MRG kırık hasarı ve kemik iliği ödemi.



**Şekil 3.10:** Femur medial kondilde tam kat kıkırdak hasarı

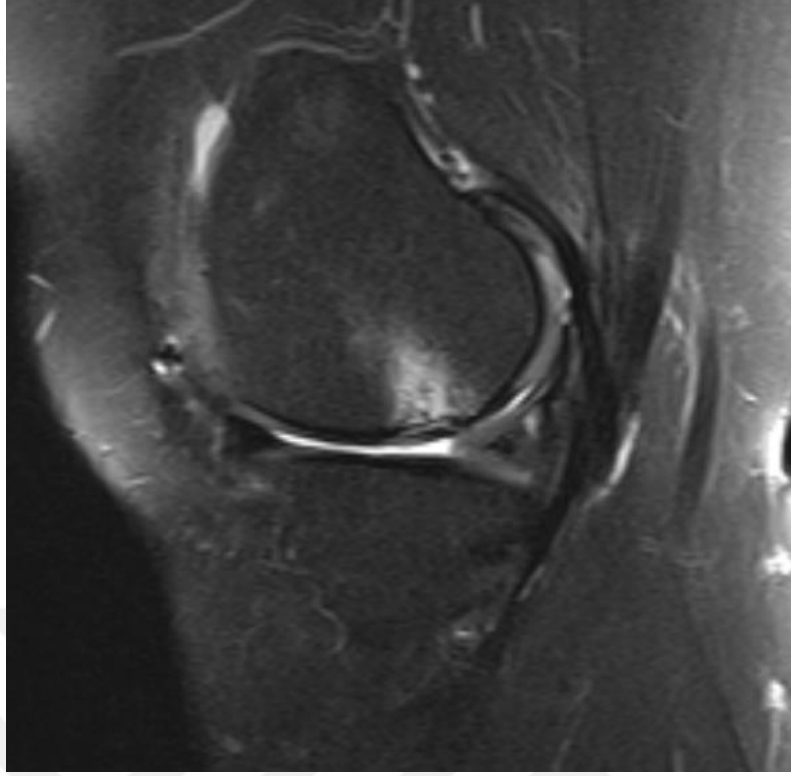


**Şekil: 3.11:** Mikorkırık uygulanması.

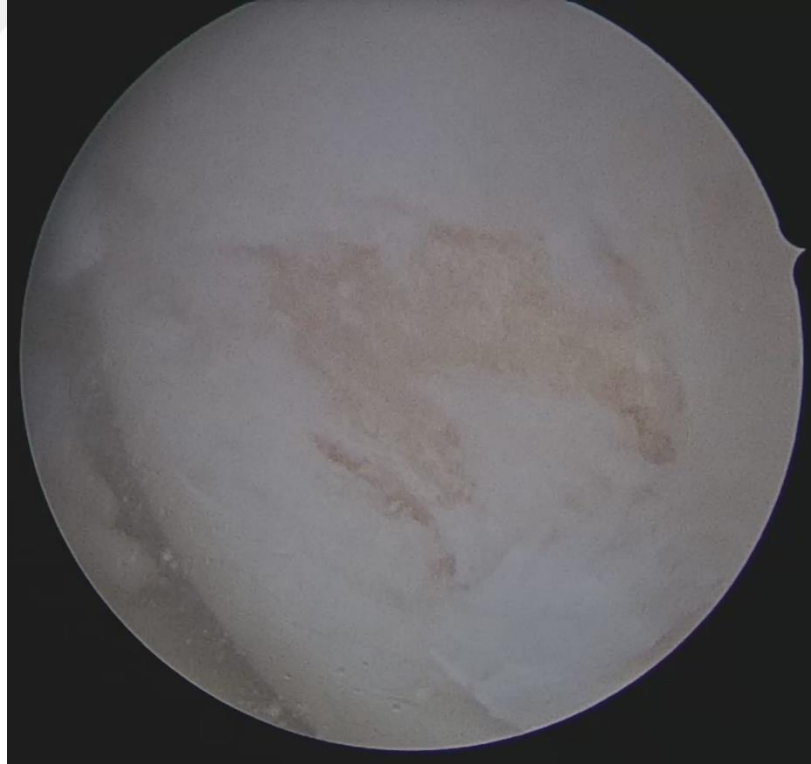


### 3.4.3. Örnek Olgu 3

Kırk dört yaşında kadın hasta sağ dizinde basmakla artan ağrı nedeni ile başvurdu. Muayenesinde provokatif testler negatifti ve diz medialinde kompresyonla artan ağrısı mevcuttu. Hastanın tanı amaçlı x-ray görüntülemesinde kemiksel patolojiye ve gonartroza rastlanmadı. Kilo vermesi önerilerek 3 ay boyunca konservatif tedavi verildi. Hasta 3 ay sonra kontrole geldiğinde şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine ileri tanı amaçlı MRG yapıldı. Diz MRG' sinde femur medial kondilde evre 3 kıkırdak hasarı saptandı (**Şekil 3.11**). Tanı kesinleştirme ve tedavi amaçlı diz artroskopisi planlandı. Operasyon öncesinde hastanın Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları değerlendirildi. Preop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla; 55, 35 ve 60' dı. Hastanın sağ dizine yapılan artroskopisinde femur medial kondilde yaklaşık 3 cm<sup>2</sup> ebatında dejenerasyon zeminde geliştiği düşünülen fokal kıkırdak hasarına rastlanıldı (**Şekil 3.12**). Ek olarak dizin artroskopik muayenesinde hipertrofik sinovyal dokular mevcuttu. Hipertrofik sinoviyal dokulara shaver ile sinoviyektomi uygulandı. Kliniği ile uyumlu alanda defektin olması ve tam kat kıkırdak defekti olması nedeniyle mikrokirik uygulanmasına karar verildi. Mikrokirik işlemi standartlara uygun şekilde uygulandı. Turnike sonlandırılıp operasyona son verildi. Operasyon sonrası rehabilitasyon daha önceden bahsedildiği gibi uygulandı. Çalışma için hasta muayene çağırıldı ve çalışmaya katılma onamı alınarak değerlendirmesi yapıldı. Hastanın diz eklem açıklığı tamdı. Operasyondan 62 ay sonra yapılan son değerlendirmesinde Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları sırasıyla; 72, 24, 76 olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi 27,6 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Hastaya memnuniyeti sorulduğunda ise, orta memnun cevabı alındı.



**Şekil 3.11:** MRG' de kıkırdak hasarı ve kemik iliği ödemi mevcut.



**Şekil 3.11:** Artroskopik görüntüde kıkırdak hasarı.

### 3.5. Komplikasyonlar

Artroskopi operasyonları sonrası komplikasyonların sayısı sık olmamakla birlikte çoğunlukla ciddi değildir. Mikrokirik işlemi sonrası dren uygulanmadığı için en çok hemartroz görülebilmektedir. Ek olarak standart artroskopi uygulaması sonrasında görülebilecek olan komplikasyonlar: enfeksiyon (%0.03-7), tromboemboli (%6), anestezinin yan etkileri (%6), artrofibrozis (%6-10) ve kompleks bölgesel ağrı sendromu mikrokirik uygulanması sonrası görülebilmektedir (101).

### 3.6. Operasyon Sonrası Rehabilitasyon

Mikrokirik tekniğini ilk tanımlayan Steadman tarafından önerilen operasyon sonrası rehabilitasyon programının etkinliği kabul görmektedir (102). Operasyondan hemen sonra analjezi sağlanmalı ve diz bölgesine soğuk kompres uygulanmalıdır. Altı saat sonra pasif diz eklem hareketi başlanmalıdır. Sekiz hafta boyunca opere olduğu tarafına yük verilmesi engellenmelidir. Yaklaşık 6 hafta boyunca diz eklemi hareket açıklığını artıracak egzersizlere devam etmesi gerekmektedir. Sekiz haftanın sonunda tolere edebildiği kadar yük vermesine izin verilmelidir. Daha sonra yürüme egzersizleri önerilmelidir. Üçüncü ayın sonunda tam yük vermesine izin verilir ve aktif spor yapmasına 6. ayda izin verilmelidir.

## 4. BULGULAR

Diz artroskopisi yapılarak mikrokirik uygulanan 92 hastadan 45 tanesi çalışmamıza dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 45 hastanın ortalama yaşı 39,07 (58-18 yaş) olup, 26'sı erkek (%57,8) ve 19'u kadın (%42,2) idi. Hastaların yaşları 50 den büyük ve küçük olarak sınıfladığında; 30'u (%66,7) 50 den küçük ve 15'i (%33,3) büyük olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonrası takip süresi ortalama 80,3 (60-118) aydır. Operasyon sonrası takip süresi 84 aydan büyük ve küçük olarak sınıfladığında; 18'i (%40) 84 den büyük 27'si ise (%60) 84 aydan küçük olarak hesaplanmıştır. Hastaların 25 tanesi (%55,6) sağ dizden, 20'si (%44,4) ise sol dizden opere edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamında kıkırdak lezyonları femurda olup 38'i (%84,4) medialde ve 7'sinde (%15,6) ise lateral femoral kondildeydi. Hastaların operasyon öncesi MRG'lerindeki kıkırdak defektleri Outerbridge sınıflamasına göre 31 (%68,9) tanesi evre 3, 14'ü (%31,1)

ise evre 4 olarak değerlendirilmiştir. Artroskopik yani intraop olarak defekt boyutu ölçümlerinde 2 cm<sup>2</sup> altı olan 23 (%51,1) ve 2 -4 cm<sup>2</sup> arasında defekti olan 22 (%48,9) hasta olduğu görüldü. Etyolojik olarak sorgulamalarda hastaların 19' u (%42,2) travma nedeniyle, 26' sı (%57,8) ise dejeneratif süreçte kıkırdak yaralanmasının olduğu görüldü.

Vücut kitle indeksi ortalama 27,8 (21-37,6 kg/m<sup>2</sup>) olup; 20 ile 25 arasında 10 (%22,2), 25 ile 30 arasında 23 (%51,1) ve 30 ile 35 arasında ise 12 (%26,7) hasta olduğu görüldü. Hastaların memnuniyet sorgularında 5 tanesi (%11,1) memnun değil, 14' ü (%31,1) orta memnun ve 26' sı (%57,8) ise memnun olduğu görüldü.

**Tablo 4.1:** Hastaların demografik özellikleri ve operasyon öncesi durumları

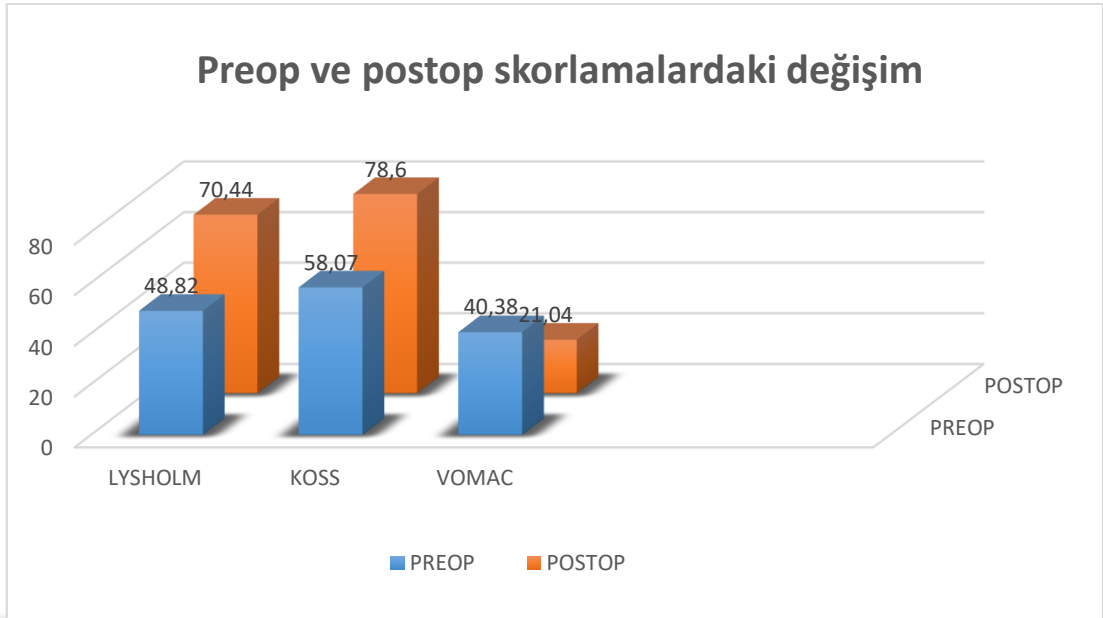
<b>Hastaların demografik özellikleri</b>		<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	26	57.8
	Kadın	19	42.2
<b>Yaş (yıl)</b>	>50	15	33.3
	<50	30	66.7
<b>Taraf</b>	Sağ	25	55.6
	Sol	20	44.4
<b>Anatomik taraf</b>	Medial	38	84.4
	Lateral	7	15.6
<b>Oluş şekli</b>	Travmatik	26	42,2
	Dejenerasyon	19	27.8
<b>Postop süre (ay)</b>	>84	18	40
	<84	27	60
<b>Outerbridge sınıflaması</b>	Evre 3	31	68.9
	Evre 4	14	31.1
<b>Defekt boyutu (cm<sup>2</sup>)</b>	>2	22	48.9
	<2	23	51.1
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20-25	10	22.2
	25-30	23	51.1
	>30	12	26.7

Hastaların son değerlendirmesinde yeniden sorgulanan ve bilgi kayıtlarından elde edilen veriler ile hesaplanan Lysholm skorları preop ortalama  $48,82 \pm 5,2$  (dağılım 38-58), Vomic skorları preop ortalama  $40,38 \pm 7,55$  (dağılım 22-56) ve preop KOSS skorları ortalama  $58,07 \pm 5,3$  (dağılım 48-70) olduğu görüldü. Yine hastaların mevcut haliyle son muayenesi ve sorgulamalarıyla postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları elde edildi. Postop Lysholm ortalama değeri  $70,44 \pm 12,7$  (dağılım 40 -88), VOMAC ortalama değeri  $21,04 \pm 16,49$  (dağılım 2 -56) ve KOSS ortalama değeri ise  $78,6 \pm 14,73$  (dağılım 45 -98) olarak ölçüldü (**Şekil 4.1**). İstatiksel olarak skorlamalarda preop ve postop olarak anlamlı değişim olup olmadığı araştırıldı. Üç skor içinde Wilcoxon testinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. (Lysholm  $p<0.05$ , VOMAC  $p<0.05$ , KOSS  $p<0.05$ ) (**Tablo 4.2**) Spearman korelasyon testi ile Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları arasında korelasyonun olduğu istatiksel olarak gösterildi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.2:** Hastaların operasyon öncesi ve sonrası skorlarının istatiksel olarak ilişkisi

	Preop			Postop			P
	Ort	Min-max	SD	Ort	Min-max	SD	
<b>Lysholm</b>	48,82	38-58	5,2	70,44	40-88	12,7	P<0,05
<b>VOMAC</b>	40,38	22-56	7,55	21,04	2-56	16,49	P<0,05
<b>KOSS</b>	58,07	48-70	5,3	78,6	45-98	14,73	P<0,05

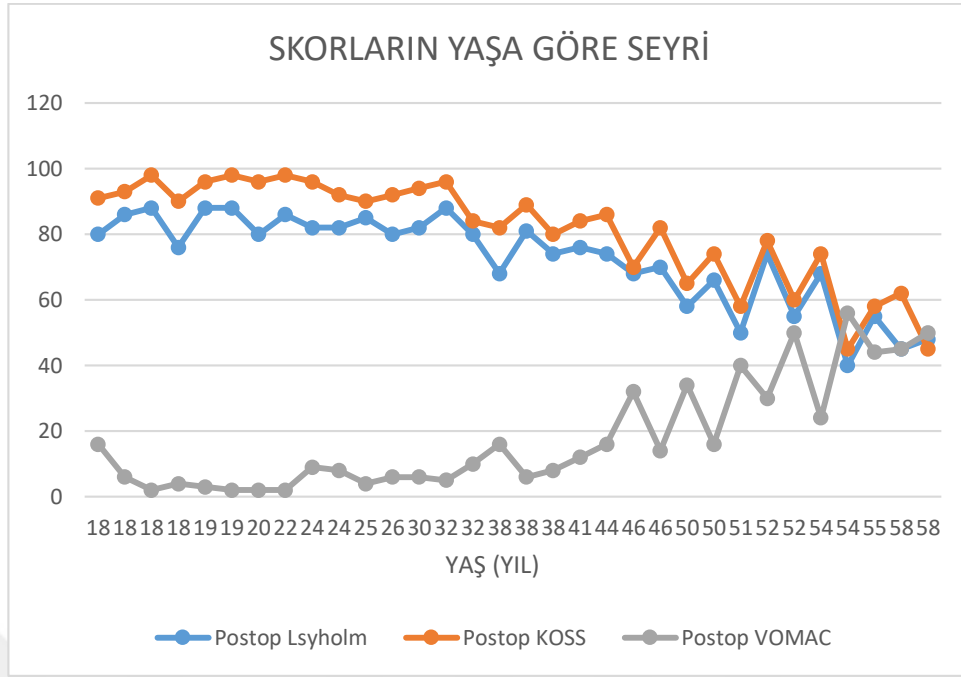
*Not:* En az (Min), en çok (max), standart sapma (SD), ortalama değer (Ort).



**Şekil 4.1:** Skorlamaların preop ve postop değişimleri

Cinsiyetin postop skorlamalarda anlamlı değişikliğe sebep olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı. Erkeklerde postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla ortalama;  $76,58 \pm 9,75$  (dağılım 55 -88),  $14,27 \pm 5,4$  ( dağılım 2 -50) ve  $85,58 \pm 11,07$  (dağılım 60 -98) olarak hesaplandı. Kadınlarda postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla ortalama;  $62,05 \pm 11,6$  (dağılım 40 -80),  $30,32 \pm 15,6$  (dağılım 2 -56),  $69,05 \pm 13,93$  (dağılım 45 -96) olarak hesaplandı. Cinsiyet ile postop skorlamalar arasında Man Whitney testine göre p değerleri 0,05 den düşük çıkarak anlamlı olduğu görüldü. Erkeklerde daha iyi postop sonucun elde edildiği görüldü.

Hastaların yaşları 50' den büyük ve 50' den küçük olarak değerlendirmeye alındı. Yaşı 50' den büyük olanların ortalama postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları sırasıyla;  $59,87 \pm 10,98$  (dağılım 40 -74),  $33 \pm 15,4$  (dağılım 6 -56),  $66,13 \pm 12,4$  (dağılım 45 -89) olarak hesaplandı. Yaşı 50'den küçük olanların postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorları sırasıyla;  $75,73 \pm 10,06$  (dağılım 55 -88),  $15,07 \pm 13,6$  (dağılım 2 -50),  $84,8 \pm 11,5$  (dağılım 60 -98) olarak hesaplandı. Man Whitney testinde p değeri 0,05 den küçük çıktı ve yaşı 50' den küçük olanlarda daha iyi sonuç elde edildiği istatistiksel olarak gösterildi. Hastalar yaşlarına göre sıralandığında postop skorlamalardaki değişim grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.2).



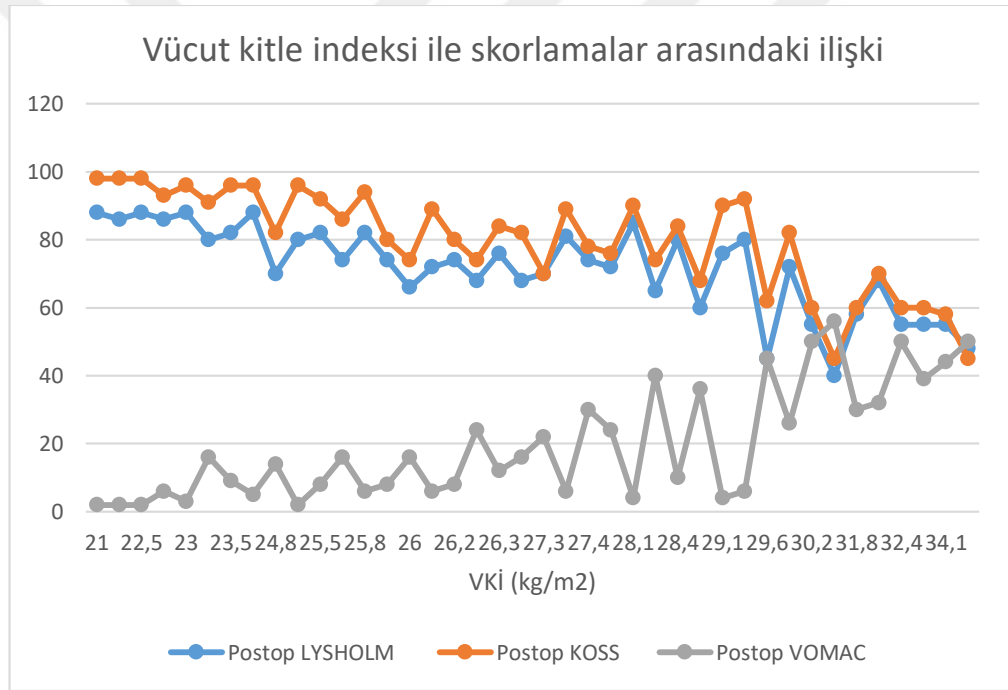
Şekil 4.2: Postop skorların yaşa göre seyri

Etyoloji sorgularında 19 hastada travma 26'sında ise dejenerasyon olduğu görüldü. Travması olan hastaların postop skorlamaları Lysholm, VOMAC ve KOSS sırasıyla;  $81,42 \pm 5,6$  (dağılım 88 -54),  $8,7 \pm 7,3$  (dağılım 3 -40),  $91,74 \pm 5,23$  (dağılım 98 -60) olarak hesaplandı. Dejenerasyon nedeniyle mikrokırık yapılan 26 hastanın postop Lysholm, VOMAC KOSS skorları ise sırasıyla;  $62,4 \pm 10,2$  (dağılım 88 -40),  $30,9 \pm 15$  (dağılım 56 -6),  $69 \pm 11,6$  (dağılım 89 -56) olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde 3 test içinde p değeri 0,05 den az çıkmış ve travma nedeniyle olan yaralanmalarında mikrokırık tekniğinin daha iyi sonuç verdiği görüldü.

Etyolojinin memnuniyete olan etkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Travması olan 19 hastanın 18'i (%94,7) memnun, 1 (%5,3) tanesi ise orta memnun olarak değerlendirildi. Dejenerasyonu olan 26 hastanın 5'i (%19,2) memnun değil, 13'ü (%50) orta memnun ve 8'i (%30,8) ise memnundu. Pearson ki-kare testine göre p değeri 0,05 den küçük olarak hesaplanmış olup anlamlıdır. Dejenerasyon hastalarında memnuniyetin travması olanlara göre daha az olduğu gösterildi.

Hastaların vücut kitle indeksinin sonuçlarımıza etkisini göstermek için hastaları 3 gruba ayırdık. Vücut kitle indeksi 20 -25  $\text{kg/m}^2$  arasında olan 10 hasta, 25 -30  $\text{kg/m}^2$  arasında olan 23 hasta ve 30  $\text{kg/m}^2$ 'nin üstü 12 hasta olarak 3 grup halinde istatistiksel olarak

incelendi. Postop Lysholm skorlarının ortalaması vücut kitle indeksindeki artış sırasına göre;  $83,60 \pm 5,7$  (dağılım 70 -88),  $71,17 \pm 9,7$  (dağılım 45 -85),  $58,08 \pm 10,32$  (dağılım 40 -75) olarak hesaplandı. Postop VOMAC skorlarının ortalaması vücut kitle indeksi artış sırasına göre;  $6,10 \pm 5,23$  (dağılım 2 -16),  $18,57 \pm 13,7$  (dağılım 4 -46),  $38,25 \pm 12,13$  (dağılım 20 -56) olarak hesaplandı. Postop KOSS skorlarının ortalaması vücut kitle indeksi artış sırasına göre;  $94,4 \pm 4,9$  (dağılım 82 -98),  $79,78 \pm 9,91$  (dağılım 62 -94),  $63,17 \pm 12,7$  (dağılım 45 -86) olarak hesaplandı. Elde edilen veriler Kruskal Wallis testinde değerlendirildi ve p değerleri 3 test içinde 0,05 in altında çıktı. Vücut kitle indeksi arttıkça sonucun kötüleştiği istatistiksel olarak gösterildi. Vücut kitle indeksi ile postop skorlamalar arasındaki ilişki aşağıdaki grafikte gösterildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Vücut kitle indeksi ile skorlamalar arasındaki ilişki.

Hastaların takip süreleri 84 aydan uzun ve kısa olarak iki grup halinde incelendi. Onsekiz hastanın takip süresi 84 aydan büyük, 27 hastanın ise takip süresi 84 aydan daha kısa olduğu görüldü. Bu iki takip süresi ile postop skorlamalarda farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi. Postop takibi 84 den büyük olanların Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla;  $66 \pm 13$  (dağılım 40 -88),  $23 \pm 19$  (dağılım 2 -56),  $74 \pm 16$  (dağılım 45 -98) olarak hesaplandı. Postop takip süresi 84 aydan küçük olanların



Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla;  $73 \pm 12$  (dağılım 50 -88),  $20 \pm 15$  (dağılım 2 -50),  $82 \pm 14$  (dağılım 58 -98) olarak hesaplandı. Man Whitney testiyle yapılan değerlendirmelerde P değeri Lysholm için 0,046, KOSS için 0,08 ve VOMAC için ise 0,55 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle postop takip süresi arttıkça Lysholm skorlarında kötüleşme olabilmektedir diyebiliriz. Takip süresi ile diğer iki skorlama için istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Defekt boyutu  $2 \text{ m}^2$  altı ve üstü olarak iki grupta incelendi. Postop skorlamalarda fark olup olmadığı olarak araştırıldı. Defekt boyutu  $2 \text{ cm}^2$  'nin altında olanlarda postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla;  $72 \pm 13$  (dağılım 48 -88),  $20 \pm 17$  (dağılım 2 -50),  $79 \pm 16$  (dağılım 45 -98) olarak hesaplandı. Defekt alanı  $2 \text{ cm}^2$  'den büyük olanlarda postop Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlamaları sırasıyla;  $69 \pm 12$  (dağılım 40 -88),  $22 \pm 16$  (dağılım 2 -56),  $78 \pm 14$  (dağılım 45 -98) olarak hesaplandı. Man Whitney testinde yapılan değerlendirmede 3 skor içinde p değeri 0,05' den büyük olduğu görüldü. Bu nedenle defekt boyutunun fonksiyonel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açmadığı düşünüldü.

## 5. TARTIŞMA

Kıkırdak yaralanmalarının tedavisi üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen henüz kesin bir çözümün bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu klinik sonuçlar üzerinden bilgi verilmiş ve çoğunlukla da iyi sonuç belirtilmiştir. Birçok cerrahi yöntem uygulanmaktadır ve bu yöntemlerin birbirine olan üstünlüğü henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır (103). Henüz net bir tedavi yöntemi belirlenmemiş olsa da kıkırdak yaralanmaları tedavisi önemlidir. Tedavi edilmeyen kıkırdak yaralanmaları zamanla dejeneratif eklem hastalığına doğru ilerlemektedir. Kıkırdak yaralanması olup erken dönemde tedavi edilmeyen hastalarda 10 yıldan daha az sürede radyolojik olarak osteoartrit bulgularına rastlanmaktadır (104). Bu çalışmada en az 5 yıl süre ile takip ettiğimiz diz kıkırdak yaralanması olan ve mikrokirik yöntemi uygulanan olguların geriye dönük sonuçları araştırıldı.

Mikrokirik yöntemi kıkırdak yaralanmalarına yönelik uygulanan kemik iliği uyarma tekniklerinden biridir. Ortopedi doktorları tarafından da sıkça kıkırdak yaralanmaları tedavisinde uygulanmaktadır. Literatürde belirtildiği gibi erken dönemde

iyi sonuçlar veren bu tekniğin, orta ve uzun dönemlerde de iyi sonuç verebildiği bu çalışmada gösterildi (103). Mikrokırık yöntemi kolay, ucuz ve başka müdahaleleride engellemeyen bir yöntem olmasının yanında uzun dönemde de iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Buckwalter ve ark. yaptığı çalışmada kemik iliği uyarım yöntemlerindeki başarının geçici olduğu ve %47 oranında başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmişlerdir (105). Fakat bu çalışmada ortalama 80 aylık takip süresinde hastaların büyük çoğunluğunun memnun olduğu ve fonksiyonel skorlamalarda da istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin olduğu gösterildi. Nitekim 2003 yılında tekniği de tanımlayan Steadman ve ark.'nın yayınladığı çalışmada ortalama 11 yıllık takipde sonuçların %95'e varacak kadar tatminkar olduğu belirtilmiştir (106).

Tüm kemik iliği uyarım yöntemlerinde olduğu gibi mikrokırık tedavisinde de başarıyı etkileyen en önemli faktörün yaş olduğu bilinmektedir. Kreuz ve ark. mikrokırık üzerine yaptığı çalışmada, 40 yaşın üzerinde sonuçların daha kötü olduğunu belirtilmiştir (107). Mithoefer ve ark. çalışmasında 45 yaş üzerinde başarı şansının düşük olduğu, Steadman ve ark. yaptığı çalışmada ise 35 yaş üzerindeki hastalarda kötü sonuç elde edilebildiği vurgulanmıştır (102, 108). Bu çalışmada hastalar 50 yaş üstü ve 50 yaş altı olarak iki grupta incelenmiştir. Elli yaşın üzerinde sonuçların başarısız olduğunu gösterildi. Sonuç olarak bu çalışmada 50 yaşın altında tatminkâr derecede iyi sonucun elde edilebildiği gösterildi.

Dejenerasyon kaynaklı kırıldak yaralanmaları, 2000' li yılların başında kemik iliği uyarım yöntemleriyle tedavisi endikasyon dışı görünse de, 2009 yılında Millet ve ark. yayınladığı çalışmada kırıldak hasarının odaksal olması şartıyla mikrokırık uygulanarak başarılı sonuç elde edilebildiği gösterilmiştir (109, 110). Fakat 2010 yılında yayınlanan ve mikrokırık uygulanan 350 hastanın olduğu ortalama 4 yıllık takip süresi olan vaka serisinde, travma ve dejenerasyon arasında anlamlı fark elde edilemediği gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızda ise 45 hastanın 19' u travma dışı etyolojiye sahipti. Bu 19 hastamızın sonuçları, travması olanlara göre postop değerlendirmelerinde istatistiksel olarak daha kötü çıktı. Bu çalışmada dejenerasyon zemininde yapılan mikrokırık işleminin iyi sonuç elde etmekte olumsuz rol oynadığı düşünüldü. Travması olmayan hastaların yaş ortalamasının göreceli olarak daha yüksek olmasıda kötü sonuçda etkili olabileceği düşünüldü. Yine bu çalışmada yapılan memnuniyet değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde dejenerasyonları olan hastaların daha az memnun olduğu saptandı.

Obezitenin neredeyse tüm ortopedi tedavilerinde kötü prognoz faktörü olduğu bilinmektedir. Nitekim Millet ve Mithoefer çalışmalarında mikrokırık için göreceli kontraendikasyonlarından birisi olarak vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  'den büyük olmasını göstermişlerdir (107, 110). Çalışmamızda vücut kitle indeksleri 3 gruba ayrılmış ve  $30 \text{ kg/m}^2$ 'den büyük olan 12 (%26.7) hastanın istatistiksel olarak daha kötü postop sonuç elde ettiği saptandı. Vücut kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  'in altında olan 10 (% 22.2) hastada ise en iyi sonuç elde edildi.

Mikrokırık tedavisi sonrası en iyi sonuç değerlendirmesinin yeniden artroskopi yapılarak örnek alınıp histolojik değerlendirilmesi savunulmuştur (112). Gelişen teknoloji ve MRG cihazlarının uygun sekanslarda kırık yapısını çok iyi gösterebildiği bilinse de altın standart yöntem artroskopidir (113). Bu yöntemler maliyetli ve girişimsel olduğundan klinik olarak önerilen ve kabul gören skorlama sistemleri mevcuttur. Kırık hasarı tedavi değerlendirmelerinde KOOS, Lysholm diz skoru, Tegner skalası, VOMAC osteoartrit indeksi, Cincinnati skoru ve SF-36 (Short form-36) gibi skorlama sistemleri kullanılabilir (108, 114). Çalışmadaki hastalar geriye dönük olarak değerlendirirken yeniden artroskopi veya MRG kullanılmamıştır. Bu çalışmada literatürce kabul gören Lysholm, VOMAC ve KOSS skorlarını kullanılmıştır. Nitekim Spearman korelasyon testinde bu üç skorlama testinin sonuçlarının birbiriyle senkronize olduğu sonucu çıkmıştır.

Kırık defekti boyutunun mikrokırık yöntemi ile tedavisi hakkında literatürde farklı görüşler mevcuttur. Kemik iliği uyarım yöntemlerinin tek başına kullanılması için defekt boyutundaki üst sınırın  $4 \text{ cm}^2$  olduğu savunulmuştur (106, 110). Buna karşın defekt boyutunun en fazla  $2 \text{ cm}^2$  olması gerektiği de birçok yazar tarafından savunulmuştur (108, 115). Marcacci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $1,5 \text{ cm}^2$  altındaki defektlere müdahale edilmemesi gerektiği, fakat  $1.5 \text{ m}^2$  üzerindeki tüm tam kat kırık defektlerinin tamir edilmesi sonucuna ulaşmışlardır (116). Bu çalışmada defekt alanı  $2 \text{ cm}^2$  altı ve üstü olarak iki grupta incelendi, istatistiksel olarak defekt boyutu ile sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Kırık hasarları Outerbridge sınıflamasına göre evre 3 ve evre 4 olarak iki ayrı grupta incelendi. Operasyon sonrası skorlamalar ile kırık hasarı evreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi fakat anlamlı sonuç çıkmadı.

Artroskopi işlemleri esnasında karşılaşılan semptomla uyumsuz kırık hasarlarına müdahale ile ilgili kabul gören görüş, müdahale edilmemesi yönündedir (117, 118).

Bir çalışmada ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılırken rastlanan kıkırdak defektleri 10-15 yıl boyunca takip edilmiş ve klinik olarak anlamlı sorun çıkarmadığı görülmüştür (119).

Diz ekleminde kıkırdak hasarı nedeniyle artroskopi yapılan 1000 hastanın olduğu vaka serisinde, anatomik olarak en sık etkilenen bölgenin %58-80 ile femur medial kondil olduğu gösterilmiştir (120). Ek olarak 2018 yılında yapılan 101 hasta 102 dizlik vaka serisinde medial femoral kondil oranı %44.9 olarak en yüksek yüzdeyi almıştır (121). Bizim çalışmamızda da %84.4 oranında medial femoral kondilde kıkırdak hasarına rastlanılmıştır.

Diz artroskopisi yapılan 5233 hastanın video kayıtlarının tekrar izlendiği bir çalışmada, kıkırdak yaralanmalarının 3'te 1'inde menisküs yırtığı veya çapraz bağ yırtığında eşlik ettiği gösterilmiştir (122). Bu çalışmaya menisküs onarımı yapılanlar ve bağ rekonstrüksiyonu yapılan hastalar dâhil edilmemiştir.

Erkek cinsiyetin operasyon sonrası fonksiyonel skorlamalarda daha iyi sonuç elde edilmesinde etkili olduğu istatistiksel olarak bu çalışmada gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). Fakat 350 olgunun olduğu Bruce ve ark. çalışmasında kadın ve erkek arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (111). Yüzde 58' i erkek ve %42' si kadın olan bu çalışmada erkeklerde daha iyi postop skorlar elde edildi. Nitekim Weber ve ark. mikrokirik uygulanan 101 hastanın orta dönem takip sonuçlarını inceledikleri çalışmada erkeklerde daha iyi sonuç elde etmişlerdir (120).

Kıkırdak hasarına yönelik mikrokirik uygulanan çalışmaların kanıt değerlendirmesi için 2018 yılında çalışma yayınlanmıştır (123). Bu çalışmada kanıt değeri ölçülürken Modifiye Coleman metodoloji skoru (MS) esas alınarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızın verileri ve yöntemleri MS sisteminde değerlendirildi ve 66 olarak ölçüldü. Florian ve ark. çalışmasında ise sadece mikrokirik içeren 8 çalışmanın ortalama MS değeri ise 64,4' dür (123).

Kemik iliği uyarım yöntemlerinden bir diğeri olan ACI ile mikrokirik arasında hangi yöntemin daha başarılı olduğuna yönelik belirsizlik halen devam etmektedir. Son yıllarda yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında 332 mikrokirik uygulanan hastalar ile 327 ACI yapılan hastaların sonuçları karşılaştırılmış (124). Bu çalışmada mikrokirik ile ACI arasında Lysholm ve KOSS skorlarında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat ağrı ve günlük yaşam aktivitelerinde ACI daha üstün olarak değerlendirilmiştir. 2019 yılında

yine ACI ile mikrokırık yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirildiği derleme yazısında da 5 yıllık klinik sonuçlarda anlamlı fark görülmemiştir (111). Fakat kollajen membran bazlı ACI ve matriks bazlı ACI yapılarak modifiye edilmiş bu iki ACI tekniklerinde daha üstün sonuçlar elde edilmiştir (125).

Bu çalışmanın kısıtlı yönleri; mikrokırık uygulama sonrasında iyileşmenin MRG ile değerlendirilmemesi veya ikincil artroskopik bakı ve histolojik değerlendirmeyi içermiyor olması şeklinde belirtilebilir.

## 6. SONUÇLAR

Orta ve ağır şiddetteki kıkırdak hasarlarına yönelik ortopedi pratiğinde sıkça kullanılan mikrokırık yönteminin etkin bir tedavi olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Uygulanmasındaki önemli nokatalara dikkat edildiği takdirde ve doğru hasta seçimi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir.

Mikrokırık tedavisinin başarısındaki en önemli noktalardan birisi uygulama tekniği iken; diğeri ise hastanın yaşıdır. Biz bu çalışmamızda literatürden farklı olarak 50 yaşın üstünde kötü sonuç elde edildiğini ortaya koyduk. Elli yaşın altında iyi sonuç elde edilebileceğini istatistiksel olarak gösterdik.

Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlarda kötü sonuç olacağını ortaya koyduk. Obez olmayan hastalarda çok daha iyi sonuç ve memnuniyet olduğu görüldü.

Kıkırdak yaralanma sebebi dejenerasyon zemininde gelişse bile fokal kıkırdak defektlerine uygulanan mikrokırık tedavisinin etkin olabildiği sonucuna ulaştık. Ayrıca travma nedeniyle olan kıkırdak hasarlarında dejenerasyona göre daha iyi sonuçların elde edilebildiği bu çalışmada gösterilmiştir.

Diz eklemi problemleri ortopedi ve travmatoloji pratiğinde her zaman fazlaca yer kaplamaktadır. Diz eklemine kıkırdak hastalıkları ise kıkırdağın yapısı ve bilinmeyenleri nedeniyle en düşük iyi sonuca ulaşılan alanıdır. Buna rağmen uygulaması kolay, daha non-invaziv ve ucuz bir yöntem olan mikrokırık kıkırdak hasarlarında etkin bir tedavidir. Doğru hasta seçimiyle birlikte çok iyi sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre bu yöntemin başarısı, doğru uygulama tekniği, erkek hastalar, 50 yaş altı, travma öyküsü ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  nin altında olduğunda artmaktadır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Gilbert JE. Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg.* 1998;11(1):42-6.
2. Hunter W. VI. Of the structure and diseases of articulating cartilages. *Philos Trans R Soc London.* 1743;42(470):514-21.
3. Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nature Reviews Rheumatology.* 2015;11:21-34.
4. Kon E, Mutini A, Arcangeli E, Delcogliano M, Filardo G, Nicoli Aldini N, Pressato D, Quarto R, Zaffagnini S, Marcacci M. Novel nanostructured scaffold for osteochondral regeneration: pilot study in horses. *J. Tissue Eng Regen Med.* 2010; 4(4):300-8.
5. Clave' A, Potel JF, Servien E, Neyret P, Dubrana F, Stindel E. Third generation autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for knee cartilage injury: 2-year randomized trial. *J Orthop Res.* 2016; 34:658-65.
6. Cole BJ, Farr J, Winalski CS, et al. Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2011;39:1170-9.
7. John B. Schrock, BA, Matthew J. A Cost-Effectiveness Analysis of Surgical Treatment Modalities for Chondral Lesions of the Knee. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2017;5(5).
8. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:455-64.
9. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for fullthickness chondral defects: Technique and clinical results. *Oper Tech Orthop.* 1997;7(4):300-4.
10. Kraeutler MJ, Belk JW, Purcell JM, McCarty EC. Microfracture Versus Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Lesions in the Knee: A Systematic Review of 5-Year Outcomes. *Am J Sports Med.* 2018;46(4):995-9.
11. Stoddart MJ, Grad S, Eglin D, Alini M. Cells and biomaterials in cartilage tissue engineering. *Regen Med.* 2009; 4: 81-98.

12. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage. *Clin Sports Med.* 2017; 36: 413-25.
13. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health.* 2009; 1: 461-68.
14. Wang Y, Wei L, Zeng L, He D, Wei X. Nutrition and degeneration of articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21: 1751-62.
15. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 1-10.
16. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003; 11: 421-30.
17. Decker RS, Koyama E, Pacifici M. Articular cartilage: structural and developmental intricacies and questions. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13: 407-14.
18. Mow VC, Guo XE. Mechano-Electrochemical Properties of Articular Cartilage: Their inhomogeneities and anisotropies. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002; 4: 175-209.
19. Zelenski NA, Leddy HA, Sanchez-Adams J, Zhang J, Bonaldo P, Liedtke W, et al. Collagen VI regulates pericellular matrix properties, chondrocyte swelling, and mechanotransduction in articular cartilage. *Life Sci J.* 2014; 11: 300-8.
20. Cameron R. Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy. *Phys Ther.* 1999; 79: 308-19.
21. Yanagishita M. Function of proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathol Jpn.* 1993; 43: 283-93.
22. Roughley PJ. Articular cartilage and changes in arthritis: noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res.* 2001; 3: 342-7.
23. Bergholt MS, St-Pierre JP, Offeddu GS, Parmar PA, Albro MB, Puetzer JL, et al. Raman spectroscopy reveals new insights into the zonal organization of native and tissue-engineered articular cartilage. *ACS Cent Sci.* 2016; 2: 885-95.
24. Santo VE, Gomes ME, Mano JF, Reis RL. Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering-part II: challenges on the evolution from single to multiple bioactive factor delivery. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013; 19: 327-52.

25. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noël D. Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends Biotechnol.* 2009; 27: 307-14.
26. Buckwalter JA. Articular cartilage: injuries and potential for healing. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998; 28: 192-202.
27. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1331-42.
28. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007; 213: 626-34.
29. Samuel D, Madoff, Jarett S, Burak, Kevin R, Math DMW. Knee Imaging Techniques and Normal Anatomy. *Insall & Scott Surgery of the Knee.* 2012;1: 286-97.
30. Potter HG, Chong LR. Magnetic resonance imaging assessment of chondral lesions and repair. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 2009;A: 126-31.
31. Eckstein F, Kwok CK, Link TM. Imaging research results from the osteoarthritis initiative (OAI): a review and lessons learned 10 years after start of enrolment. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1289-300.
32. DeHaven KE, Collins HR. Diagnosis of internal derangements of the knee. The role of arthroscopy. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1975;57(6):802-10.
33. Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S. Clinical cartilage restoration: Evolution and overview. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2011;72: 2696-705.
34. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br.* 1961;43-B:752-7.
35. Bauer M, Jackson RW. Chondral lesions of the femoral condyles: A system of arthroscopic classification. *Arthroscopy.* 1988;4(2):97-102.
36. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 2003;A: 58-69.
37. Poddar SK, Widstrom L. Nonoperative Options for Management of Articular Cartilage Disease. *Clin Sports Med.* 2017; 36: 447-56.
38. Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S. Clinical cartilage restoration: evolution and overview. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2696-705.
39. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture: Its History and Experience of the Developing Surgeon. *Cartilage.* 2010; 1: 78-86.



40. Vogt S, Imhoff AB. Injuries to the articular cartilage. *Eur J Trauma*. 2006; 32: 325-31.
41. 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: 10-9.
42. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2013; 11: 229-37.
43. Sit RW, Chung VCh, Reeves KD, Rabago D, Chan KK, Chan DC, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 25247.
44. 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.
45. 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.
46. Tibesku CO, Szuwart T, Kleffner TO, Schlegel PM, Jahn UR, Van Aken H, et al. Hyaline cartilage degenerates after autologous osteochondral transplantation. *J Orthop Res*. 2004; 22: 1210-14.
47. Hunziker EB. Articular cartilage repair: Basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthr Cartil*. 2002; 10: 432-63.
48. Cucchiaroni M, Madry H. Gene therapy for cartilage defects. *J Gene Med*. 2005; 7: 1495-509.
49. Huang BJ, Hu JC, Athanasiou KA. Cell-based tissue engineering strategies used in the clinical repair of articular cartilage. *Biomaterials*. 2016; 98: 1-22.
50. Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, Bouyoucef M, Hervieu M, Fabre H, et al. Cartilage tissue engineering: Molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2014; 1840: 2414-440.
51. 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 (HYAff11): Molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials*. 2002; 23: 1187-95.
52. Daly AC, Freeman FE, Gonzalez-Fernandez T, Critchley SE, Nulty J, Kelly DJ. 3D Bioprinting for cartilage and osteochondral tissue engineering. *Adv Healthc Mater*. 2017;Nov;6(22).
53. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U. S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43: 701-12.
54. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2014; 22: 363-88.
55. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson I, Giuffre B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 26-32.
56. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. *PM R*. 2012; 4: 59-67.
57. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudou S, Rannou F. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59: 190-95.
58. Mobasher A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20: 1451-64.
59. Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 164-9.
60. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 25: CD004020.
61. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382: 769-79.

62. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD007400.
63. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: A meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 357-63.
64. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de BrumFernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 256.
65. 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.
66. 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.
67. Behery OA, Harris JD, Karnes JM, Siston RA, Flanigan DC. Factors influencing the outcome of autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *J Knee Surg.* 2013; 26: 203-11.
68. Aldrian S, Zak L, Wondrasch B, Albrecht C, Stelzeneder B, Binder H, et al. Clinical and radiological long-term outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte transplantation. *Am J Sports Med.* 2014; 42: 2680-8.
69. Marlovits S, Aldrian S, Wondrasch B, Zak L, Albrecht C, Welsch G, et al. Clinical and radiological outcomes 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in patients with symptomatic, traumatic chondral defects. *Am J Sports Med.* 2012; 40: 2273-80.
70. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Oper Tech Orthop.* 1997;7:300-4.
71. Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13:213-21.

72. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull.* 2008;87:77-95.
73. Siebold R, Lichtenberg S, Habermeyer P. Combination of microfracture and periosteal-flap for the treatment of focal full thickness articular cartilage lesions of the shoulder: a prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11:183-9.
74. Hoemann CD, Hurtig M, Rossomacha E, Sun J, Chevrier A, Shive MS, et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfracture defects. *J Bone Joint Surg (Am).* 2005;87:2671-86.
75. Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, Rodkey WG, Steadman JR, McIlwraith CW. Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. *Am J Sports Med.* 2006;34:1824-31.
76. Bae DK, Yoon KH, Song SJ. Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. *Arthroscopy.* 2006;22:367-74.
77. Cole BJ, Lee SJ. Complex knee reconstruction: articular cartilage treatment options. *Arthroscopy.* 2003;19 Suppl 1:1-10.
78. Kai Mithoefer, Timothy McAdams, Riley J. Williams, Peter C. Kreuz, and Bert R. Mandelbaum. Clinical Efficacy of the Microfracture Technique for Articular Cartilage Repair in the Knee. *The American Journal of Sports Medicine.* 2009; 37(10).
79. Dorotka R, Windberger U, Macfelda K, Bindreiter U, Toma C, Nehrer S. Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix. *Biomaterials.* 2005;26:3617-29.
80. 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.
81. Nikitas P, Schizas , Olga Savvidou , Kalliopi Diamantopoulou. The combination of microfracture with induction of Wnt /  $\beta$ - Catenin pathway, leads to enhanced cartilage regeneration. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14: 428.
82. Strauss E, Schachter A, Frenkel S, Rosen J. The efficacy of intra-articular hyaluronan injection after the microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions. *Am J Sports Med.* 2009;37:720-6.

83. Gunes T, Bostan B, Erdem M, et al. Intraarticular Hyaluronic Acid Injection after the Microfracture Technique for the Management of Full-Thickness Cartilage Defects Does Not Improve the Quality of Repair Tissue. *Cartilage*. 2012;3:20-6.
84. Xu X, Shi D, Shen Y, et al. Full-thickness cartilage defects are repaired via a microfracture technique and intraarticular injection of the small-molecule compound kartogenin. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:20.
85. Feeley BT, Doty SB, Devcic Z, et al. Deleterious Effects of Intermittent Recombinant Parathyroid Hormone on Cartilage Formation in a Rabbit Microfracture Model: a Preliminary Study. *HSSJ*. 2010;6:79-84.
86. Ceylan HH, Bilsel K, Buyukpinarbasili N, et al. Can chondral healing be improved following microfracture? The effect of adipocyte tissue derived stem cell therapy. *Knee*. 2016;23:442-9.
87. Milano G, Deriu L, Sanna Passino E, et al. Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model. *Arthroscopy*. 2012;28:688-701.
88. Zhang F, Liu D, Wang G, Ren Z. Experimental research of articular cartilage defect repair using micro-fracture and insulin-like growth factor 1 in rabbits. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2014;28:591-6.
89. Power J, Hernandez P, Guehring H, et al. Intra-Articular Injection of rhFGF- 18 improves the Healing in Microfracture Treated Chondral Defects in an Ovine Model. *J Orthop Res*. 2014;32:669-76.
90. Aroen A, Heir S, Loken S, Engebretsen L, Reinholt FP. Healing of articular cartilage defects. An experimental study of vascular and minimal vascular microenvironment. *J Orthop Res*. 2006;24:1069-77.
91. O'Driscoll SW. Technical considerations in periosteal grafting for osteochondral injuries. *Clin Sports Med*. 2001; 20:379-402.
92. Karakaplan M, Elmalı N, Mirel E, et al. Effect of microfracture and autologous conditioned plasma application in the focal full-thickness chondral defect of the knee: an experimental study on rabbits. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:110.
93. Zhang X, Wu S, Naccarato T, et al. Regeneration of hyaline-like cartilage in situ with SOX9 stimulation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PLoS ONE*. 2017;12:e0180138.

94. Kuo AC, Rodrigo JJ, Reddi AH, et al. Microfracture and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) synergistically stimulate articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:e1126-35.
95. Zhang X, Zheng Z, Liu P, et al. The synergistic effects of microfracture, perforated decalcified cortical bone matrix and adenovirus-bone morphogenetic protein-4 in cartilage defect repair. *Biomaterials*. 2008;29:4616-29.
96. Howard D, Wardale J, Guehring H, Henson F. Delivering rhFGF-18 via a Bilayer Collagen Membrane to Enhance Microfracture Treatment of Chondral Defects in a Large Animal Model. *J Orthop Res*. 2015;33:1120-7.
97. Tegner Y, Lysholm J. *Clin Orthop Relat Res*. 1985; 198:43-9.
98. Bellamy N, Buchanan W.W. *Clinical Rheumatology*. 1984; 3:293-303.
99. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998 Aug;28(2):88-96.
100. Mitsou A, Vallianatos P, Piskopakis N, Maheras S. Anterior cruciate ligament reconstruction by over-the-top repair combined with popliteus tendon plasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1990 May;72(3):398-404.
101. DeLee JC: Complications of arthroscopy and arthroscopic surgery: Result of a national survey. *Arthroscopy*. 1985;1(4): 214-20.
102. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(391 Suppl):362-9.
103. Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:952-62.
104. Prakash D, Learmonth D. Natural progression of osteochondral defect in the femoral condyle. *Knee*. 2002;9:7-10.
105. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;402:21-37.
106. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*. 2003;19:477-84.

107. Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeyer P, et al. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy*. 2006;22:1180-6.
108. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. Surgical technique. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88 Suppl 1 Pt 2:294-304.
109. Sgaglione 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.
110. Millett PJ, Huffard BH, Horan MP, Hawkins RJ, Steadman JR. Outcomes of full-thickness articular cartilage injuries of the shoulder treated with microfracture. *Arthroscopy*. 2009;25:856-63.
111. Bruce S. Miller, Karen K. Briggs, Brian Downie, and J. Richard Steadman. Clinical Outcomes following the Microfracture Procedure for Chondral Defects of the Knee: A Longitudinal Data Analysis. *Cartilage*. 2010; 1(2) 108-12.
112. Schachar NS, Novak K, Muldrew K, Zernicke RF, McGann LE. Articular cartilage joint surface reconstruction techniques. *J Orthop Sci*. 1999;4:457-61.
113. Riyami M, Rolf C. Evaluation of microfracture of traumatic chondral injuries to the knee in professional football and rugby players. *J Orthop Surg Res*. 2009;4:13.
114. 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.
115. Zantop T, Petersen W. Arthroscopic implantation of a matrix to cover large chondral defect during microfracture. *Arthroscopy*. 2009;25:1354-60.
116. Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Iacono F, Neri MP, Vascellari A, et al. Multiple osteochondral arthroscopic grafting (mosaicplasty) for cartilage defects of the knee: prospective study results at 2-year follow-up. *Arthroscopy*. 2005;21:462-70.
117. Jones DG, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88:2502-20.
118. Cole BJ, Lee SJ. Complex knee reconstruction: articular cartilage treatment options. *Arthroscopy*. 2003;19 Suppl 1:1-10.

119. Widuchowski W, Widuchowski J, Koczy B, Szyluk K. Untreated asymptomatic deep cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: results at 10- and 15-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2009;37:688-92.
120. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy.* 2002;18:730-4.
121. Alexander E. Weber, MD, Philip H. Locker, MD, Erik N. Mayer, BS, et al. Clinical Outcomes After Microfracture of the Knee Midterm Follow-up. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2018; 6(2).
122. Widuchowski W, Lukasik P, Kwiatkowski G, Faltus R, Szyluk K, Widuchowski J, et al. Isolated full thickness chondral injuries. Prevalance and outcome of treatment. A retrospective study of 5233 knee arthroscopies. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2008;75:382-6.
123. Florian Frehner , Jan P Benthien. Microfracture: State of the Art in Cartilage Surgery? *Cartilage.* 2018 Oct;9(4):339-45.
124. Guo-Hau Gou, Feng-Jen Tseng, Sheng-Hao Wang, et al. Autologous Chondrocyte Implantation Versus Microfracture in the Knee: A Meta-analysis and Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery.* 2020; 36(1): 289-303.
125. Yuyan Na, Yuting Shi, Wanlin Liu et al. Is implantation of autologous chondrocytes superior to microfracture for articular-cartilage defects of the knee? A systematic review of 5-year follow-up data. *International Journal of Surgery.* 2019; 68:56-62.