



Tendon yaralanmalarının tedavisinde biyolojik ajanların etkinliği

Biological augments in the treatment of tendon injuries

Rıza Mert Çetık¹, Mehmet Ayvaz²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Sandıklı Devlet Hastanesi, Sandıklı, Afyonkarahisar

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Tendon yaralanmaları, her yaş grubunda görülebilen ve önemli morbiditeye sebep olan sağlık sorunlarıdır. Cerrahi ve cerrahi dışı birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen sonuçlar her zaman olumlu değildir. Geliştirilmekte olan biyolojik tedavi yöntemleri; büyüme faktörü-sitokin kaynaklı olanlar ve hücresele tedavi yöntemleri olarak ikiye ayrılabilir. Büyüme faktörleri içerisinde klinik kullanıma geçmiş olan plateletten zengin plazma (PRP) tedavisinin dışında dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesi, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin klinik öncesi çalışmalardaki başarıları dikkat çekicidir. Kök hücre kaynaklı tedavi yöntemlerinde ise en çok bilinen adipoz doku kaynaklı ve kemik iliği kaynaklı mezankimal kök hücrelerin (MSC) yanı sıra, daha güncel yöntemler olan indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) tedavileri ile kök hücrelerden elde edilen eksozomların tedavi amaçlı kullanıldığı çalışmalar, gelecek için ümit vericidir. Bütün bu olumlu gelişmelerin yanında, biyolojik ajanların uygulamalarında, çalışmaların raporlanması esnasında ciddi bir standardizasyon eksikliği göze çarpmakta ve bilimsel bir ortak dil kullanılması önüne geçmektedir. Biyolojik tedavilerde klinik öncesi çalışmalardan kliniğe geçiş basamağını atlamaya çalıştığımız bu dönemde, tıbbın bütün alanları gibi ortopedi ve travmatoloji alanında da güncel literatür hızla değişmektedir.

Anahtar sözcükler: tendon; biyolojik ajan; büyüme faktörü; sitokin; kök hücre; eksozom

Tendon injuries can be seen in every age group, and are an important public health problem because of the significant morbidities they cause. The results of treatment may not always be optimal, despite many different surgical or non-surgical treatment options available. Recently developed biological augmentation strategies can be grouped in two; as cytokine-growth factor related and cell-based methods. Most widely used growth factor based biological method is the platelet-rich plasma (PRP); but members of the transforming growth factor- β (TGF- β) family, fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) have also shown promising results in pre-clinical studies. Cell-based methods mostly utilize mesenchymal stem cells (MSC) obtained from either adipose tissue or bone marrow. More recently, induced pluripotent stem cells (iPSC) and stem-cell derived exosomes have been developed as the novelties in this field of research. Despite all these exciting developments, the lack of standardization in conducting and reporting these studies are remarkable. More effort must be taken in order to achieve the use of a common language in this field. Current literature on biological augments is evolving at a fast pace, and the near future may bring more therapeutic options to the orthopedic surgery daily practice.

Key words: tendon; biological augment; growth factor; cytokine; stem cell; exosome

Kas-iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklar içerisinde, tendon ve ligaman yaralanmaları %50'ye varan oranda görülmeleri sebebiyle oldukça önemli bir paya sahiptir.^[1] Toplum genelinde spor ve çeşitli fiziksel aktivitelere katılım dünya genelinde artmaktadır ve bu durumun tendon yaralanmalarının sıklığında da bir artışı beraberinde getirmesi beklenmektedir. Tendon patolojileri gençlerde kendisini genellikle akut yırtılmalar şeklinde gösterirken, yaşlılarda ise kronik tendi-

nopatilerle fazlaca karşılaşmaktadır. Görüldüğü gibi her yaş grubunu etkileyebilen bu yaralanmalar, hem yarattıkları fonksiyonel kayıplar ve morbidite, hem de sağlık sistemine getirdikleri maliyetler sebebiyle önemli bir toplum sağlığı sorunu teşkil etmektedir.

Aşil tendonu, rotator manşet, tibialis posterior ve ön kolun ekstansör tendonları, istatistiksel veriler ışığında insan vücudunda en sık yaralanan tendonlardır.^[1]

İletişim / Contact: Uzm. Dr. Rıza Mert Çetık • **E-posta / E-mail:** rmcetik@gmail.com

ORCID iD: Rıza Mert Çetık, 0000-0001-9390-4129 • Mehmet Ayvaz, 0000-0002-6471-127X

Geliş / Received: 21 Ağustos 2022 • **Revizyon / Revised:** 21 Ekim 2022, 26 Kasım 2022 • **Kabul / Accepted:** 28 Kasım 2022

Tendon dokularının düşük yenilenme kapasitesi, zayıf kan dolaşımı ve inervasyon gibi sebeplerden dolayı yaralanan dokunun iyileşmesi genellikle uzun sürmekte ve beklenen sonuçlar elde edilememektedir. Cerrahi tedavinin de sıklıkla uygulandığı bu yaralanmalarda, sonuçlar oldukça değişken olabilmektedir. Örneğin rotator manşet yırtığı cerrahisi sonrasında yeniden yırtılma oranları kronik ve büyük yırtıklar için %90'a varabilmektedir.^[2]

Yaralanan tendon dokularının onarımında cerrahlar tarafından otograft, allograft, ksenograft veya sentetik materyaller sıklıkla kullanılmaktadır.^[3] Son yıllarda, hem konservatif hem de cerrahi tedavilerin sonuçlarını iyileştirmek amacıyla biyolojik ajanların geliştirilmesi hızla devam etmektedir. Biyolojik ajan terimi; büyüme faktörleri, trombosit (plateletten) zengin plazma (*platelet rich plasma-PRP*) gibi kan ürünleri ve kök hücre/öncül hücreleri kapsayan ve doğal doku iyileşmesi sürecini hızlandırmak amacıyla kullanılan ilaç dışı (non-farmakolojik) tedavi ürünlerinin geneline verilen isimdir. Tendonların yapısı ve iyileşme sürecinin mikroskobik düzeyde oldukça iyi tanımlanmış olmasının da etkisiyle, bu mekanizmanın farklı aşamalarına etki edecek biyolojik ajanların kullanımı büyük ümitlerle denemektedir. Yıllar içerisinde bu çalışmaların sayısındaki büyük artış dikkat çekicidir.^[4] Bu derlemenin amacı, tendon yaralanmalarında kullanılan farklı biyolojik ajanların özetlenmesi ve güncel klinik, klinik öncesi çalışmaların okuyucuya sunulmasıdır.

BİYOLOJİK AJANLAR

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Tendon yaralanmalarının iyileşme süreci, vücuttaki bütün tendonlar için kabaca üç farklı evrede incelenmektedir: Yangısal (enflamatuvar) evre, onarım ve çoğalma (proliferasyon) evresi, yeniden düzenlenme (remodelasyon) evresi. Bu evreler keskin bir şekilde ayrılmaz, örtüşmeler mevcuttur; fakat her birinde bazı farklı hücre grupları ve farklı metabolik yollar rol

almaktadır.^[1] Metabolik süreçlerin düzenlenmesinde rol alan çok çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri de beklenilebileceği üzere biyolojik tedavilerin önemli bir hedefi olmuştur (Tablo 1).

Fibroblast büyüme faktörleri ailesi (*fibroblast growth factor-FGF*) içerisinde tendon yaralanmalarında en yoğun çalışılmış olan molekül, FGF-2 yani diğer adıyla bFGF'dir. Yaralanma sonrasında dokudaki ekspresyonu belirgin şekilde artan FGF-2, özellikle iyileşmenin ilk haftalarında öne çıkmaktadır ve cerrahi onarımı takiben birinci haftada düzeyleri tepe noktasına ulaşır.^[5] In-vitro koşullarda, mezenkimal kök hücrelere dışarıdan FGF-2 uygulamasının, doz bağımlı olarak hem hücre proliferasyonu hem de hücre dışı matriks üretimine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir.^[6] Yonemitsu ve ark. tarafından yapılmış olan bir hayvan deneyinde, sıçanlarda kronik rotator manşet yaralanması sonrası FGF-2 uygulamasının altıncı ve 12. haftalarda maksimum dayanma kuvveti (N) ve diğer biyomekanik ölçümlerde daha iyi sonuçlar verdiği, aynı zamanda *scleraxis (scx)* ve *tenomodulin (tnmd)* gibi tendinojenik farklılaşma gösteren genlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.^[7] Benzer sonuçlar, patellar tendon-kemik iyileşmesi modelinde de izlenmiştir.^[8] Aşil tendon gövde yaralanması modelinde ise, Kraus ve ark. tarafından mezenkimal kök hücreler (*mesenchymal stem cells-MSC*) ile birlikte FGF-2 uygulanmış ve olumlu sonuçlara ulaşılamamıştır.^[9] Henüz bir kontrollü klinik çalışmada harici FGF-2 uygulamasının insan tendonları üzerinde denemesi yapılmamış olsa da, Chen ve ark. tarafından aşil tendon onarımı sırasında alınan biyopsi örneklerinin incelendiği güncel bir çalışmada, artmış FGF-2 ekspresyonunun daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüş ve klinik uygulamaların önü açılmıştır.^[10] Bu noktada hatırlatmak gerekir ki her yaralanma modeli farklı bir iyileşme sürecini temsil etmektedir ve kendi içerisinde değerlendirilmelidir. Örneğin, rotator manşet yaralanmalarında iyileşme süreci bir tendon-kemik bileşkesinin (entesis) yeniden oluşturulmasına dayanır ve tip 2 kollajenden zengin bir fibröz kıvrımağı

Tablo 1. Tendon yaralanmalarının iyileşme sürecinde, farklı evrelerde yer alan sitokinler ve büyüme faktörleri (Docheva ve ark. tarafından yazılan derleme yazısı temel alınmıştır.)^[4]

	Yangı Evresi	Onarım ve Çoğalma Evresi	Yeniden Düzenlenme Evresi
Rol Alan Sitokinler ve Büyüme Faktörleri	IL-6 ve -1 β FGF IGF-1 PDGF TGF- β VEGF	FGF GDF-5, -6 ve -7 IGF-1 PDGF TGF- β VEGF	GDF-5, -6 ve -7 IGF-1 TGF- β

*FGF: Fibroblast büyüme faktörü; IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü; TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; GDF: Büyüme ve farklılaştırıcı faktör.

içerir. Aşıl tendon gövde yaralanmaları ise tamamen tendon dokusu iyileşmesine bağlıdır ve tip 1 ve 3 kollajenlerin ana rolü paylaştığı görülür.^[4,5] Her çalışmanın değerlendirilmesinde, temel fizyolojik süreçlerin ayrıca gözden geçirilmesi yerinde olacaktır.

Trombositten (plateletten) zengin plazma, periferik venöz kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen bir üründür ve PDGF, VEGF, TGF- β 1, IGF, FGF başta olmak üzere büyüme faktörleri açısından zengindir. Bu kan ürünü, tendon iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla en çok kullanılan biyolojik ajandır ve özellikle spor yaralanmalarında klinik kullanımı dünya çapında hızla artmaktadır. In-vivo ve in-vitro çalışmalarda gösterilmiş olan fibroblast çoğalması, hücre göçü ve kollajen sentezinde artışın yanı sıra, sitokinler üzerinden bağışıklık sistemini düzenlediği ve anjiyogenezin artması yönünde bir hücre profili oluşturduğu da bilinmektedir.^[11] Literatürde klinik öncesi deneylerde PRP'nin kullanıldığı sayısız çalışma bulmak mümkündür; fakat klinik kullanıma yaygın olarak geçen ilk ve belki de henüz tek biyolojik ajan olan PRP'yi klinik çalışmalar üzerinden değerlendirmek daha doğru olacaktır. Chen ve ark. tarafından yapılan güncel meta-analizde, rotator manşet yırtıklarına PRP uygulanan ve kanıt düzeyi bir olan randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiştir.^[12] Toplam 18 adet çalışmanın dahil olduğu bu analizde, uzun vadede Constant skoruyla bakılan fonksiyonel sonuçlarda belirgin artış (ağırlıklı ortalama fark= 2,66; %95 CI= 1,13-4,19; $p < 0,01$), VAS skoru ile bakılan ağrı yanıtında kısa dönemde belirgin düzelleme (ağırlıklı ortalama fark= -0,45; %95 CI= -0,75'ten-0,15'e; $p < 0,01$) raporlanmıştır. Aynı çalışma, lökosit zengin PRP'nin ağrı palyasyonunda daha etkili olabileceğini ve PRP uygulamasının yeniden yırtılma oranında da düşüş sağlayabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Keene ve ark. tarafından yayınlanmış olan PATH-2 randomize kontrollü çalışmada, akut aşıl tendon yaralanması sonrasında cerrahi dışı yöntemle tedavi edilen hastalarda PRP'nin etkinliği araştırılmış ve fonksiyonel skorlarla ağrı skorlarında olumlu bir fark saptanmamıştır.^[13] Zou ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise PRP'nin aşıl tendon cerrahi onarımı sırasında kullanımı araştırılmıştır. Plateletten zengin plazma grubunda altıncı ve 12. aylarda Short Form-36 (SF-36) ve Leppilahti skoru ile bakılan fonksiyonel sonuçlarda anlamlı artış, 24. ayda ise ayak bileği hareket açıklığında anlamlı artış saptanmıştır.^[14]

Plateletten zengin plazma uygulamalarındaki hızlı artışın, yukarıda belirttiğimiz klinik çalışmaların olumlu olarak değerlendirebileceğimiz sonuçlarına bağlı olduğu aşikardır. Fakat mevcut literatüre göre elimizdeki verilerin ne denli güvenilir bir kanıt oluşturduğu da tartışmalıdır. Plateletten zengin plazma preparatlarının

hazırlanışı ve uygulanışı konusunda herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bu sebeple her çalışmada farklı platelet konsantrasyonları ve farklı büyüme faktörü konsantrasyonları kullanıldığını varsayabiliriz. Bu standardizasyon eksikliği, Chen ve ark. tarafından yapılan meta-analizde de belgelenmiştir ve yüksek kanıt düzeyine sahip olan 37 çalışmanın sadece %40,5'inde platelet yoğunluğunun ve %24,3'ünde lökosit yoğunluğunun bildirildiğine dikkat çekilmiştir.^[15] Bir diğer sorun da, bu alandaki klinik çalışmalar arasındaki heterojenitedir. Chen ve ark.'nın meta-analizinde bu da irdelenmiş ve heterojenitenin objektif analizi için Higgins ve Thompson tarafından geliştirilen I^2 testi kullanılmıştır.^[15,16] Örneğin; Constant skoru için $I^2 = %68,5$ ($p < 0,01$) ve VAS skoru için $I^2 = %82,4$ ($p < 0,01$) bulunmuştur.^[15] Bu değerler önemli düzeyde heterojenite olduğuna işaret etmektedir.

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesi; etkilerini otokrin, parakrin veya endokrin yollarla gösterebilen ve embriyonik gelişimden immün sistem düzenlenmesine kadar birçok fizyolojik süreçte çok önemli rol alan büyüme faktörleridir. TGF- β ailesinin farklı izoformları, tendon yaralanmalarında sıklıkla çalışılmaktadır. Fibrotik özellikleri bilinen TGF- β 1 molekülünün bu özellikleri, tendon yaralanmaları için de doğrulanmıştır: Sıçanlarda aşıl tendon yaralanması sonrasında farklı şekillerde uygulanan TGF- β 1'in, kollajen 1 başta olmak üzere hücre dışı matriks sentezinin (ESM) artırdığı gösterilmiştir.^[17] TGF- β 3 ise, β 1'in tersine anti-fibrotik etkiler gösteren, ESM sentezini azaltan ve skarsız iyileşme sağlayan bir büyüme faktörü olarak bilinmektedir. In-vitro çalışmalar ise bunların ötesinde TGF- β 3'ün tendon fizyolojisinde çok önemli bir düzenleyici rolü olduğunu ortaya koymuştur. Embriyonik kök hücrelere TGF- β 3 uygulandığında tendinojenik farklılaşma bulgusu olarak SCX, TNMD ve COL1A1 genlerinin ekspresyonlarının arttığı görülmüştür.^[18] Benzer etkiler yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerde de gösterilmiştir.^[19] Sıçanlarda rotator manşet yaralanması üzerinde yapılmış olan güncel bir çalışmada, kollajen içerikli bir çatı içerisinde TGF- β 3 uygulamasının iyileşen tendonda maksimum yük dayanımını artırdığı gösterilmiştir.^[20] Literatürde bu molekülün tendon gövde yaralanmalarında uygulandığı tek deneysel çalışma ise Çetik ve ark. tarafından bildirilmiştir: Sıçan aşıl tendon yaralanmasında biyomekanik ve histolojik sonuçların iyileşmesinin yanında, tip 1 ve 3 kollajen sentezinde de hem transkripsiyonel hem de translasyonel düzey artışlar görülmüştür.^[21]

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) tendon iyileşmesi üzerine etkileri konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. Literatürde dış kaynaklı uygulamanın olumlu etkileri de bildirilmiş olmasına rağmen^[22], güncel çalışmalar sıklıkla VEGF yolağının bloke edilmesi

ve bunun etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır: Tempfer ve ark. tarafından sıçan aşıl tendon yaralanması modeline bevacizumab uygulanmasının doku organizasyonu ve biyomekanik parametrelerde daha iyi sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir.^[23] Vasküler endotelial büyüme faktörü ve yeniden damarlanma sürecinin tendon iyileşmesindeki rolünün daha iyi ortaya konması gerektiği aşikardır. Kemik morfogenetik proteinler (*bone morphogenetic protein*-BMP), yapısal olarak TGF süper ailesine dahil olan biyolojik ajanlardır. Mezenkimal kök hücreleri tendinogenik yönde uyarma kapasitesi yüksek olduğu bilinen BMP-12, kas-iskelet sistemi araştırmalarında birçok kez denenmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda BMP-12'nin M2 makrofaj sayısı ve etkinliği ile interlökin-4 (IL-4) ve matris metalloproteinaz-12 (MMP-12) gibi doku yeniden düzenlenmesini sağlayan proteinlerin üretimini artırdığı gösterilmiştir.^[24] Ümit vadeden bu sonuçlar sayesinde BMP-12, klinik çalışmalarda denenilen nadir biyolojik ajanlardan birisi olmuştur. Ide ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada, kollajen bir çatı içerisinde rotator manşet cerrahisinde uygulanmıştır, fakat bu metotla olumlu sonuçlar gösterilememiştir.^[25] İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ise akut yaralanmalardan ziyade daha çok kronik tendinit ve tendinopatik süreçlerde çalışılmış olan bir biyolojik ajandır. Uygulanımı sonrasında tip 1 kollajen sentezinin arttığı bilinmesine rağmen bunun klinik sonuçlarda düzelmeye sağladığı henüz tartışmalıdır.^[26,27]

Kök Hücre Kaynaklı Tedaviler

Mezenkimal kök hücre (MSC) kullanımı temeline dayanan in-vivo doku rejenerasyon çalışmaları 1990'lı yıllara dayanmaktadır ve yine o dönemlerde MSC'lerin birçok dokuda olduğu gibi tendon dokusunda da iyileşme üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Mezenkimal kök hücreler çeşitli dokulardan farklı yöntemlerle elde edilebilmektedir, en sık kullanılanlar ise kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı olan MSC'lerdir.^[28]

Mezenkimal kök hücrelerin tendon yaralanmalarında uygulandığı in-vitro ve in-vivo hayvan çalışmalarının sayısı oldukça fazladır. Bu modellerin çoğunda kök hücreler, farklı organik yapılarda tasarlanan çatı polimerlerin içerisinde dokulara uygulanmaktadır. Birçok çalışmada, kök hücrelerin doku histolojik yapısında yeniden düzenlenme hızını artırdığı ve biyomekanik özellikler açısından intakt tendonlara daha yakın tendonlar elde edilmesini sağladığını görebiliriz.^[28] Fakat klinik çalışmalarda sonuçlar henüz rutin kullanımını destekleyecek kanıtları oluşturamamıştır. Yapılan klinik çalışmaların çoğunda kanıt düzeyinin düşük olması çok önemli bir problem olarak göze çarpmaktadır^[29]; fakat buna rağmen sonuçların çoğunlukla olumlu görünmesi bu alanda çalışan klinisyenlerin

dikkatini cezbetmektedir. Güncel bir randomize kontrollü klinik çalışmada, parsiyel supraspinatus tendon yaralanmasında uygulanan MSC'nin ağrı ve fonksiyonel sonuçlar açısından iki yıl takipte olumlu etkisi görülmemiştir.^[30] Anlaşıldığı üzere klinik öncesi çalışmaların olumlu sonuçlarını klinik uygulamaya aktarabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ve farklı yöntemlere ihtiyaç vardır.

Embriyonik kök hücreler (ESC), MSC'lere kıyasla daha geniş bir farklılaşma potansiyeline sahip olan ve sınırsız sayıda pasajlanabilen hücre serileridir. Daha geniş kullanım potansiyeline rağmen; embriyo kökenli olması sebebiyle ESC eldesinin daha zor olması, dokuda teratom oluşumu ve kontrolsüz farklılaşma gibi yan etkilerinin olması, eldesinin etik sorunları da beraberinde getirmesi gibi sebeplerle kullanımı sınırlıdır. Rejeneratif tıp, bu sorunların çözümünde indüklenmiş pluripotent kök hücreler (IPSC) geliştirmiştir. Bu hücre serileri, farklılaşmış erişkin hücrelere çeşitli müdahalelerle pluripotent özellik kazandırılmasıyla oluşturulur. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerin tendon yaralanmalarında kullanımı yaygın değildir ve bunda da en önemli sebep, tenosit yönünde farklılaşmayı uyaracak standardize protokollerin olmamasıdır. Fakat son yıllarda literatürde hayvan deneylerinde uygulamalar bildirilmeye başlanmıştır. Sıçan aşıl tendon yaralanması modelinde IPSC kökenli tenositler uygulandığında, topuk yüksekliği ve ayak bileği açısıyla ölçülen motor fonksiyonlarda ve tendonların biyomekanik özelliklerinde kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.^[31] Aynı çalışmada IPSC'lerin kollajen ekspresyonu gibi tenosit özellikleri de sergilediği gösterilmiştir. Fakat aktarılan IPSC'lerin dokuya yerleşme oranının düşük olması (%4-4,5) gibi bazı olumsuzluklar, bu tekniğin fazlasıyla gelişime açık olduğunu ortaya koymaktadır.

Eksozomlar, içeriğinde lipid, protein ve RNA gibi nükleik asitler bulunduran hücre dışı veziküllerdir. 40-100 nm arasında değişen boyutlara sahip olan bu yapılar, taşıdıkları içeriğe göre birçok farklı fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alabilirler.^[32] Mezenkimal kök hücreler başta olmak üzere bazı hücre grupları, yüksek miktarda eksozom üretebilir ve bu da yeni bir doku rejenerasyonu stratejisinin oluşmasını sağlamıştır. Hücre içermeyen bu teknik, klasik kök hücre uygulamalarına kıyasla uygulama ve saklama kolaylığı, teratojenik etkilerin teorikte olmaması gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır. Aktiflenmiş plateletlerden elde edilen pürifiye eksozom ürünlerinin (PEP) tavşan aşıl tendon yaralanmasında kullanıldığı güncel bir çalışmada, PEP uygulamasının tendon çevresinde oluşan yapışıklıkları azalttığı ve kontrol grubuna göre belirgin şekilde artmış tip 1 kollajen yoğunluğu elde ettiği görülmüştür.^[33] Umut vadeden bu teknik, şüphesiz ki ilerleyen süreçte birçok çalışmanın odak noktası olacaktır.

Kök hücre kaynaklı tedavilerin tamamına yakını, yaralanan doku içerisine farklı bir dokudan elde edilen hücre veya yapıların uygulanmasını içermektedir. Tendon biyolojisinin detaylı şekilde ortaya konmasıyla birlikte, doku içerisinde hâlihazırda var olan hücrelerin tedavi amacıyla kullanılması ihtimali de doğmuştur. Tendon kök/öncül hücreleri (*tendon stem/progenitor cells*, TSPC), insan ve fare tendon ve paratenon dokularında bulunduğu gösterilen, kök hücre özelliklerine sahip olmanın yanı sıra *scleraxis*, kıkırdak oligomerik matriks proteini (*cartilage oligomeric matrix protein*-COMP), tenascin-c gibi tenosit yönünde farklılaşmaya işaret eden faktörleri de eksprese eden hücrelerdir.^[4] Literatürdeki çalışmaların çoğu, TSPC'lerin çeşitli faktörlerle uyarılması sonrası aktivitelerinin artması üzerine kurulmuştur. Örneğin; Ho ve ark. tarafından TSPC'lerin dış kaynaklı PEDF ile uyarılmasının mitojenik etkilerini artırdığı, bu sayede sıçan aşıl tendon yaralanması modelinde daha iyi kollajen dizilimi ve çekme kuvveti dayanıklılığı elde edilebildiğini göstermişlerdir.^[34] Tendon kök/öncül hücrelerin MSC'lere kıyasla in-vitro ortamda daha üstün tendinojenik kapasiteye sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen^[35], TSPC kaynağının oldukça sınırlı olması ve buna bağlı olarak eldesini takiben uygulamadan önce seri pasajlarla çoğaltılmasının gerekiyor olması, başarılı uygulamaların önündeki en büyük engel olarak görülmektedir.

TARTIŞMA

Tendon yaralanmaları, uzun tedavi süreci ve her zaman yüz güldürücü olmayan sonuçları sebebiyle önemli bir morbidite oluşturmaktadır. Genç hastalarda en önemli problem, idealden uzak fonksiyonel sonuçlar ve buna bağlı olarak yaralanma öncesi aktiviteye dönüşün mümkün olmamasıdır. Güncel bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nin çeşitli ulusal spor liglerinde görev alan sporcular içerisinde, aşıl tendon yırtılmasına maruz kalan ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilenler incelenmiş ve %30'unun profesyonel spora geri dönemediği gösterilmiştir.^[36] Yaşlı hastalarda ise fonksiyonel beklenti genellikle düşük olmasına rağmen, iyileşme sonrası oluşan tendon dokusunun zayıflığı ve buna bağlı oluşan yeniden yaralanmalar en önemli sorunu oluşturmaktadır. Bu başarısızlık sebepleri, araştırmacıları biyolojik ajanlarla tedaviyi geliştirmeye yönelik motive etmektedir.

Tendon biyolojisi ve fizyolojisi detaylı bir şekilde ortaya konmuş olsa da bunlardan temel olarak üretilen biyolojik tedavi seçeneklerinin klinik ortamda başarılı bir şekilde uygulanmasının önünde henüz oldukça önemli engeller ve büyük bir bilgi eksikliği vardır. Bunun en önemli sebebi de, büyük umutlarla geliştirilen her biyolojik ajanın, kendi doğasından kaynaklanan bazı prob-

lemleri de beraberinde getirmesidir. Bunların en önemlilerinden birisi, kök hücre kaynaklı tedavilerdeki malignite riskidir. Bu hücreler, pluripotent özelliklerinin ve sınırsız çoğaltılabilirliklerinin bir kısmını, kanserden koruyan genlerin inaktivasyonuna borçludur. Bu durumun bir örneği, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin yaşadığı p53 inaktivasyonu ile gösterilmiştir.^[37] Benzer bir potansiyelin, yukarıda bahsettiğimiz farklı kök hücre serilerinde de varolabileceğine şüphe yoktur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde henüz kas-iskelet sistemi yaralanmalarında kök hücre uygulamalarına bağlı olarak gelişen bir malignite olgusu bildirilmemiştir. Diğer bir risk de kök hücre kaynaklı immünolojik reaksiyonlardır. Özellikle MSC'ler, prostoglandin ve IL-10 salınımları sayesinde kendilerine immün yanıtın baskılandığı bir mikroçevre yaratabilmektedirler ve bu sebeple hipoalerjenik olarak kabul edilirler. Fakat özellikle allojenik uygulamalarda şiddetli immün reaksiyonlara sebep olabilmektedirler.^[38] Bildiğimiz kadarıyla kas-iskelet sistemi üzerine yapılan çalışmalarda henüz kök-hücre uygulamalarına bağlı immünolojik red veya malignite oluşumu bildirilmemiştir; fakat klinik öncesi deneylerin klinik ortama geçişini yaşadığımız bu dönemde karşılaşılabilecek riskleri tanımak hepimiz için oldukça önemlidir.

Biyolojik ajanlarla yapılan klinik çalışmaların en önemli sorunu olarak standardizasyon eksikliği öne çıkmaktadır. Bu durumun önüne geçebilmek için araştırmacılara yol göstermesi amacıyla Murray ve ark. tarafından 23 maddelik bir çizelge oluşturulmuştur.^[39] Bu çizelgedeki maddelerin, PRP ve MSC uygulanan çalışmalarda eksiksiz şekilde bildirilmesi, klinik uygulamalarımızı optimize edebilmek adına çok değerli veriler oluşturacaktır; fakat literatürde sadece kısa bir gezinti yapmak bile henüz bu uygulamadan ne kadar uzak olduğunu görmek için yeterlidir.

Umut vadeden yeni tedavi yöntemleri olarak biyolojik ajanlar, klinik çalışmaların yürütülmesi ve raporlanması esnasında da yanlılığa oldukça yatkındır. Jones ve ark., diz yaralanmalarına uygulanan kök hücre tedavilerini konu olan randomize kontrollü çalışmaları inceledikleri yazılarında, bu konuya dikkat çekmişlerdir.^[40] Yüksek düzeyde bilimsel kanıt oluşturan ve klinik uygulamalara temel oluşturmasını bekleyeceğimiz bu çalışmalarda; metodolojik kalitenin oldukça düşük olduğu, kök hücre viabilitesinin birçok çalışmada bildirilmediği, neredeyse aynı uygulamalarının farklı şekillerde isimlendirilebildiği veya tam tersi şekilde farklı dokulardan farklı şekillerde elde edilip çoğaltılan hücrelerin adeta aynı tedavi yöntemiymiş gibi aynı şekilde isimlendirilebildiği (örneğin; MSC tedavisi) gösterilmiştir. Çalışmalar daha detaylı incelendiğinde, sonuç bildiriminde de yanlılık olabileceği ortaya çıkmıştır. Sekiz çalışmanın sonuçları incelendiğinde, bildirilmesi gereken

sonuç analizlerinin sadece %33'ünde anlamlı farklar sap-tandığı; fakat sonuçlar yorumlanırken yanıltıcı olabilecek şekilde olumlu bildirimler yapıldığı görülmüştür.

Özet olarak, klinik öncesi çalışmalar tendon yaralan-malarının tedavisinde büyüme faktörleri, kök hücreler ve hücresele ürünler gibi biyolojik ajanların uygulanmasını kuvvetli şekilde desteklemektedir. Fakat unutulmamalıdır ki; bu tedavilerin hepsi henüz klinik öncesi uygulama aşamasındadır ve kliniğe geçiş için uzun ve zorlu bir opti-mizasyon süreci gerektirmektedir. Teknik gelişmelerin yanında, uygulamalardaki standardizasyon eksikliği de mutlaka giderilmelidir ve bu alanda bir ortak dil olu-şturulmalıdır. Bu odaklar doğrultusunda çalışıldığında, gelecekte elimizde çok kuvvetli yeni tedavi seçenekleri bulmamız mümkün görünmektedir.

*Bu derleme çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wu F, Nerlich M, Docheva D. Tendon injuries: Basic science and new repair proposals. *EFORT Open Rev* 2017;2(7):332-42. [Crossref](#)
2. Özdemir E, Karagüven D, Turhan E, Huri G. Biological augmentation strategies in rotator cuff repair. *Med Glas (Zenica)* 2021;18(1):186-91.
3. Sunwoo JY, Murrell GAC. Interposition graft repair of irreparable rotator cuff tears: A review of biomechanics and clinical outcomes. *J Am Acad Orthop Surg* 2020;28(19):829-38. [Crossref](#)
4. Docheva D, Muller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;84:222-39. [Crossref](#)
5. Zhang J, Liu Z, Li Y, You Q, Yang J, Jin Y, et al. FGF2: A key regulator augmenting tendon-to-bone healing and cartilage repair. *Regen Med* 2020;15(9):2129-42. [Crossref](#)
6. Hankemeier S, Keus M, Zeichen J, Jagodzinski M, Barkhausen T, Bosch U, et al. Modulation of proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells by fibroblast growth factor 2: Potential implications for tissue engineering of tendons and ligaments. *Tissue Eng* 2005;11(1-2):41-9. [Crossref](#)
7. Yonemitsu R, Tokunaga T, Shukunami C, Ideo K, Arimura H, Karasugi T, et al. Fibroblast growth factor 2 enhances tendon-to-bone healing in a rat rotator cuff repair of chronic tears. *Am J Sports Med* 2019;47(7):1701-12. [Crossref](#)
8. Zhang C, Li Q, Deng S, Fu W, Tang X, Chen G, et al. bFGF- and CaPP-loaded fibrin clots enhance the bioactivity of the tendon-bone interface to augment healing. *Am J Sports Med* 2016;44(8):1972-82. [Crossref](#)
9. Kraus TM, Imhoff FB, Wexel G, Wolf A, Hirsch D, Lenz L, et al. Stem cells and basic fibroblast growth factor failed to improve tendon healing: an in vivo study using lentiviral gene transfer in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(9):761-9. [Crossref](#)
10. Chen J, Svensson J, Sundberg CJ, Ahmed AS, Ackermann PW. FGF gene expression in injured tendons as a prognostic biomarker of 1-year patient outcome after Achilles tendon repair. *J Exp Orthop* 2021;8(1):20. [Crossref](#)
11. Andia I, Rubio-Azpeitia E, Maffulli N. Platelet-rich plasma modulates the secretion of inflammatory/angiogenic proteins by inflamed tenocytes. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(5):1624-34. [Crossref](#)
12. Chen X, Jones IA, Togashi R, Park C, Vangsness Jr CT. Use of platelet-rich plasma for the improvement of pain and function in rotator cuff tears: A systematic review and meta-analysis with bias assessment. *Am J Sports Med* 2020;48(8):2028-41. [Crossref](#)
13. Keene DJ, Alsousou J, Harrison P, Hulley P, Wagland S, Parsons SR, et al. Platelet rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture: PATH-2 randomised, placebo controlled, superiority trial. *BMJ* 2019;367:l6132. [Crossref](#)
14. Zou J, Mo X, Shi Z, Li T, Xue J, Mei G, et al. A prospective study of platelet-rich plasma as biological augmentation for acute achilles tendon rupture repair. *Biomed Res Int* 2016;2016:9364170. [Crossref](#)
15. Chen X, Jones IA, Park C, Vangsness CT, Jr. The efficacy of platelet-rich plasma on tendon and ligament healing: A systematic review and meta-analysis with bias assessment. *Am J Sports Med* 2018;46(8):2020-32. [Crossref](#)
16. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58. [Crossref](#)
17. Kashiwagi K, Mochizuki Y, Yasunaga Y, Ishida O, Deie M, Ochi M. Effects of transforming growth factor-beta 1 on the early stages of healing of the Achilles tendon in a rat model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004;38(4):193-7. [Crossref](#)
18. Barsby T, Guest D. Transforming growth factor beta3 promotes tendon differentiation of equine embryo-derived stem cells. *Tissue Eng Part A* 2013;19(19-20):2156-65. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0372> [Crossref](#)
19. Goncalves AI, Berdecka D, Rodrigues MT, Eren AD, de Boer J, Reis RL, et al. Evaluation of tenogenic differentiation potential of selected subpopulations of human adipose-derived stem cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2019;13(12):2204-17. [Crossref](#)
20. Han B, Jones IA, Yang Z, Fang W, Vangsness Jr CT. Repair of rotator cuff tendon defects in aged rats using a growth factor injectable gel scaffold. *Arthroscopy* 2020;36(3):629-37. [Crossref](#)
21. Çetrik RM, Yabanoğlu Çiftçi S, Arıca B, Baysal I, Akarca Dizakar SO, Erbay Elibol FK, et al. Evaluation of the effects of transforming growth factor-Beta 3 (TGF-beta3) loaded nanoparticles on healing in a rat achilles tendon injury model. *Am J Sports Med* 2022;50(4):1066-77. [Crossref](#)
22. Ju YJ, Tohyama H, Kondo E, Yoshikawa T, Muneta T, Shinomiya K, et al. Effects of local administration of vascular endothelial growth factor on properties of the in situ frozen-thawed anterior cruciate ligament in rabbits. *Am J Sports Med* 2006;34(1):84-91. [Crossref](#)
23. Tempfer H, Kaser-Eichberger A, Lehner C, Gehwolf R, Korntner S, Kunkel N, et al. Bevacizumab improves achilles tendon repair in a rat model. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(3):1148-58. [Crossref](#)

24. Gelberman RH, Linderman SW, Jayaram R, Dikina AD, Sakiyama-Elbert S, Alsberg E, et al. Combined administration of ASCs and BMP-12 promotes an M2 macrophage phenotype and enhances tendon healing. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(9):2318-31. [Crossref](#)
25. Ide J, Mochizuki Y, van Noort A, Ochi H, Sridharan S, Itoi E, et al. Local rhBMP-12 on an absorbable collagen sponge as an adjuvant therapy for rotator cuff repair-A phase 1, randomized, standard of care control, multicenter study: Part 2-A pilot study of functional recovery and structural outcomes. *Orthop J Sports Med* 2017;5(9):2325967117726740. [Crossref](#)
26. Hansen M, Boesen A, Holm L, Flyvbjerg A, Langberg H, Kjaer M. Local administration of insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates tendon collagen synthesis in humans. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23(5):614-9. [Crossref](#)
27. Olesen JL, Hansen M, Turtumoygard IF, Hoffner R, Schjerling P, Christensen J, et al. No treatment benefits of local administration of insulin-like growth factor-1 in addition to heavy slow resistance training in tendinopathic human patellar tendons: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2021;49(9):2361-70. [Crossref](#)
28. Chailakhyan RK, Kon E, Shekhter AB, Ivannikov SV, Telpukhov VI, Grosheva AG, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells provide complete regeneration in a rabbit model of the Achilles tendon bundle rupture. *Int Orthop* 2021;45(12):3263-76. [Crossref](#)
29. Trebinjac S, Gharairi M. Mesenchymal stem cells for treatment of tendon and ligament injuries-clinical evidence. *Med Arch* 2020;74(5):387-90. [Crossref](#)
30. Chun SW, Kim W, Lee SY, Lim CY, Kim K, Kim JG, et al. A randomized controlled trial of stem cell injection for tendon tear. *Sci Rep* 2022;12(1):818. [Crossref](#)
31. Nakajima T, Nakahata A, Yamada N, Yoshizawa K, Kato TM, Iwasaki M, et al. Grafting of iPS cell-derived tenocytes promotes motor function recovery after achilles tendon rupture. *Nat Commun* 2021;12(1):5012. [Crossref](#)
32. Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):63. [Crossref](#)
33. Wellings EP, Huang TC, Li J, Peterson TE, Hooke AW, Rosenbaum A, et al. Intrinsic tendon regeneration after application of purified exosome product: An in vivo study. *Orthop J Sports Med* 2021;9(12):23259671211062929. [Crossref](#)
34. Ho TC, Tsai SH, Yeh SI, Chen SL, Tung KY, Chien HY, et al. PEDF-derived peptide promotes tendon regeneration through its mitogenic effect on tendon stem/progenitor cells. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):2. [Crossref](#)
35. Leong NL, Kator JL, Clemens TL, James A, Enamoto-Iwamoto M, Jiang J. Tendon and ligament healing and current approaches to tendon and ligament regeneration. *J Orthop Res* 2020;38(1):7-12. [Crossref](#)
36. Trofa DP, Miller JC, Jang ES, Woode DR, Greisberg JK, Vosseller JT. Professional athletes' return to play and performance after operative repair of an achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 2017;45(12):2864-71. [Crossref](#)
37. Trounson A. Potential pitfall of pluripotent stem cells. *N Engl J Med* 2017;377(5):490-1. [Crossref](#)
38. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, Lurvink EG, Willemze R, Fibbe WE. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood* 2006;108(6):2114-20. [Crossref](#)
39. Murray IR, Geeslin AG, Goudie EB, Petrigliano FA, LaPrade RF. Minimum information for studies evaluating biologics in orthopaedics (MIBO): Platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(10):809-19. [Crossref](#)
40. Jones IA, Chen X, Evseenko D, Vangsness Jr CT. Nomenclature inconsistency and selective outcome reporting hinder understanding of stem cell therapy for the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101(2):186-95. [Crossref](#)