



Kıkırdak lezyonlarının hücreli/hücretsiz skafold ile tamiri

Repair of cartilage lesions with cellular/acellular scaffold

Hasan Bombacı

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Travma sonrası akut yaralanma, yaşlanmaya bağlı değişikliklerden dolayı eklem kıkırdağında gelişen hasar ya da dejenerasyon, orta ve uzun vadede etkilenen kişilerin günlük hayatını önemli derecede etkilemektedir. Ne yazık ki eklem kıkırdağının özellikli yapısını orijinali gibi onaracak bir tedavi yöntemi de henüz bulunamamıştır. Yapılagelen yöntemlerle oluşan kıkırdak ise az ya da çok fibröz kıkırdak özelliklerine sahip olup hyalin kıkırdak kadar dayanıklı değildir. Bugün için kıkırdak tamirinde uzun süreli başarı elde etmek için aşılması gereken önemli konular; tamir dokusunun hyalin kıkırdak özelliklerinde olması ve oluşan tamir dokusunun hasarlı bölgenin etrafındaki ve zeminindeki dokularla sorunsuz bütünleşmesidir. Doku mühendisliği sayesinde hyalin kıkırdağa yakın kıkırdak dokusu oluşturulması konusunda umut verici gelişmeler mevcuttur. Bunun için doğal ya da sentetik materyallerden üretilen skafoldlara kıkırdak hücreleri ya da kök hücrelerin ilavesi kısa ve orta vadede iyi sonuçlar vermektedir. Önceleri hastadan biyopsiyle elde edilen hücrelerin çoğaltılması ve skafoldlara yerleştirilmesi suretiyle elde edilen implantların uygulanması iki aşamalıyken, son zamanlarda çok farklı kaynaklardan (kemik iliği, yağ dokusu, embriyo vb.) elde edilen kök hücrelerin kullanılması ile tek aşamalı tekniklere doğru evrilmektedir. Bu derlemede hücreli ve hücretsiz skafoldların kullanıldığı kıkırdak tamir yöntemlerinin günümüzde geldiği aşama gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: kıkırdak; skafold; kondrosit

Whether it is acute injury after trauma or degeneration of articular cartilage due to aging changes, cartilage injury significantly affects the daily life of the affected people in the medium and long term. Unfortunately, no treatment method has yet been found to restore the specific structure of the articular cartilage as the original. Cartilage formed by conventional methods has more or less fibrous cartilage properties and is not as durable as hyaline cartilage. Today, the important issues that need to be overcome in order to achieve long-term success in cartilage repair; the repair tissue should have the characteristics of hyaline cartilage and the new cartilage tissue been formed, have to be seamlessly integrated with the tissues around and on the ground of the damaged area. There are promising results in the creation of cartilage tissue close to hyaline cartilage through tissue engineering. For this purpose, the addition of cartilage cells or stem cells to the scaffolds produced from natural or synthetic materials, gives good results in the short and medium term. While the application of implants obtained by multiplying the cells obtained by biopsy from the patient and placing them on the scaffolds was two-stage, recently it has evolved into single-stage techniques with the use of stem cells obtained from very different sources (bone marrow, adipose tissue, embryo, etc.). In this review, the current stage of cartilage repair methods using cellular and acellular scaffolds is reviewed.

Key words: cartilage; scaffold; chondrocyte

Eklem kıkırdağı deforme olabilen, mekanik yüklerle direnç gösterebilen ve düşük sürtünme kuvvetine sahip çok özel bir yapıdır. Ancak bu özellikleri belli bir sınırdan sonra yetersiz kalır ve eklemlerdeki tekrarlayan aşırı yüklenmeler veya ani travma kıkırdak hasarlarına sebep olur. Diğer taraftan eklem kıkırdağındaki hasarların iyileşme potansiyeli ise çok düşüktür. Kıkırdak hücrelerinin çoğalma kapasitesinin azlığı yanında kıkırdağın avasküler bir yapı olmasının da bunda etkisi vardır. Bu durum hastanın yaşına bağlı

olarak da farklılıklar gösterir. Kıkırdağın bu sınırlı iyileşme potansiyeli sebebiyle özellikle genç hastalarda ileri derecedeki kıkırdak hasarlarına sıklıkla cerrahi müdahale gerekir.

Tamir kararı verirken ve yöntemini seçerken hasarın derecesi yanında kapladığı alan ve yer de önemlidir. Hastanın durumuna göre ağızdan alınan ilaçlar ve eklem içi enjeksiyonlar gibi invaziv olmayan veya az invaziv yöntemler yanında osteokondral allogreftlerin uygulanmasına kadar çok farklı teknikler kullanılmak-

İletişim / Contact: Prof. Dr. Hasan Bombacı • **E-posta / E-mail:** hasan.bombaci@yeditepe.edu.tr

ORCID iD: Hasan Bombacı, 0000-0002-8181-9805

Geliş / Received: 27 Ocak 2023 • **Revizyon / Revised:** 6 Şubat 2023 • **Kabul / Accepted:** 7 Şubat 2023

tadır. Ancak eklem kıkırdığına en yakın biyomekanik özelliklere sahip kıkırdak dokusu elde etme çabaları hâlâ devam etmektedir. Bu amaçla kullanılacak malzemenin öncelikle ekstrasellüler matriksin özelliklerini taşıması gerekir. Bu yapı kompresyon yüklenmesini absorbe edebilmeli, besin ve elektrolitlerin kolayca değişiminin yapılabileceği bir akışkan ortam yaratabilmeli, hücre matrikslerinin hücre canlılığı için gerekli temas imkanını sağlayabilmeli, etraf kıkırdak doku ve subkondral kemikle birleşme kapasitesine sahip olmalıdır.^[1]

Bu maksatla pek çok farklı skafoldlar (membran) üretilmiştir.^[2,3] Doku mühendisliğinin kullanıldığı bu alanda üretilen skafoldun hasarlı bölgeye nakledilen kök hücre veya kıkırdak hücrelerine biyolojik, kimyasal ve mekanik destek sağlaması amaçlanmaktadır. Bu konuda üstesinden gelinmesi gereken problemler kıkırdak hücrelerinin bu alana göçü, canlılığını sürdürmesi, farklılaşması (diferansiyasyon), eşit şekilde dağılması, çevredeki kıkırdak doku ve subkondral kemikle bütünleşmesinin sağlanmasıdır.^[2] Bununla birlikte yalnız kıkırdığın tamiri her zaman yeterli olmamaktadır. Bu sebeple eklemlerin stabilitesi ve dizilimine yönelik gerekli iyileştirmeleri de dikkate almak gerekmektedir. Bu derleme makalede, bu amaç doğrultusunda umut verici sonuçlar alınan hücreli ya da hücresiz uygulanabilen skafold materyallerinin kullanım alanları ve sonuçları tartışılacaktır. Konunun bütünlüğü açısından membran destekli otolog kondrosit implantasyonu (OKİ, ACI) ve son zamanlarda ilgi uyandıran skafoldsuz sferoid uygulamaları da kısaca tartışılacaktır.

KLİNİK BULGULAR VE ŞİKÂyetLER

Hastaların şikâyetleri ya akut bir travmadan sonra kıkırdığın eklem bir bölgesinden ayrılmasıyla başlar ya da daha uzun vadede kıkırdakta süregiden aşırı yüklenme veya menisküs yırtığı gibi dahili (internal) mekanik anormalliklerin sonucunda gelişir. Yüklenme sonucu gelişen lokalize ağrı ve şişlik kıkırdak lezyonlarına özgün olmayan şikâyetlerdir. Ancak kıkırdak hasarı gelişen hasta bu şikâyetlerle gerek spor aktivitelerinde gerekse günlük hayatında kısıtlamalara gider ve zaman içerisinde hayat kalitesi olumsuz olarak etkilenir.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Bu hasarları ortaya koymak için yüksek çözünürlüklü magnetik rezonans (MR) görüntüleme hem kıkırdak lezyonlarının hem de sebep olabilecek altta yatan patolojilerin tespitinde çok faydalıdır. Bunun dışında *T2-mapping*, *dGEMRIC MRI (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)* teknikleri gibi kıkırdak matriks içeriklerini değerlendiren yeni inceleme yöntemleri de oldukça faydalıdır.

PERİOST YA DA MEMBRAN DESTEKLİ OTOLOG KONDROSİT İMPLANTASYONU (OKİ, ACI) UYGULAMALARI: ACI-Periost (P) ve ACI-Kollajen (C)

Bu teknikte önce artroskopik olarak femoral noç (*notch*, çentik) civarında yük taşımayan alandan kıkırdak biyopsisi alınır. Biyopsi materyali laboratuvarında enzimler yardımıyla parçalanır, kondrositler elde edilir ve bunlar çoğaltılır. Yeterli hücre sayısı, kalite, canlılık, matriks üretme kapasitesine, enfeksiyon olmaksızın ulaşıldığında klinik uygulama aşaması başlar. Defektin büyüklüğüne ve şekline uygun periost (ACI-P, birinci jenerasyon) ya da membran (kollajen I/III) (ACI-C, ikinci jenerasyon) hazırlanır. Defektin olduğu yere 6-0 polidioksanon (PDS) veya vikril ile dikilir. Greftin etrafı fibrin yapıştırıcıyla izole edilir. Kıkırdak hücreleri periost ya da membran altına enjekte edilir.^[3,4] Hücreler subkondral kemiğe yapışır. Daha sonra defekt olan bölgede yüksek kalitede kıkırdak dokusu oluşur. Ameliyat sonrası dönemde devamlı pasif hareket cihazı (*continuous passive motion*, CPM) ile hareket önemlidir. Kıkırdak 18 aydan sonra olgunlaşır. Bu tekniğin avantajı immün reaksiyona ve hastalık bulaşmasına sebep olmamasıdır. Diğer taraftan kondrositlerin elde edilmesi invaziv bir işlemdir ve verici sahada hasara sebep olur. Bir diğer dezavantajı ise yaşlı hastalarda elde edilen kondrositlerin çoğalma ve farklılaşma kapasitesinin sınırlı olmasıdır. Oluşan kıkırdığın fibröz kıkırdak da içermesi dayanıklılığını azaltmaktadır.^[3]

DOKU MÜHENDİSLİĞİ İLE ÜRETİLMİŞ EKLEM KIKIRDAĞI

Son zamanlarda defekti tamamen dolduracak hiyalin kıkırdak elde etmek için doku mühendisliğinden faydalanılmaktadır. Doku mühendisliğiyle üretilen bu biyomateryallerin bazılarında hücreler (otolog kondrosit, mezenkimal kök hücre “MKH”), skafold, büyüme faktörleri beraber bulunur. Son zamanlarda MKH daha fazla proliferasyon ve farklılaşma kapasitesi sebebiyle ön plana çıkmaktadır. Değişik materyallerden yapılan skafoldların kullanılmasıyla kıkırdak hücrelerinin defektli alana naklinde, canlılığını sürdürmesinde ve çoğalmasında destek amacı güdülmektedir. Kıkırdak rejenerasyonunda kullanılan skafoldun; çözünebilmesi ve böylece yeni oluşan kıkırdığın gelişimine engel olmaması, bu süreçte enflamatuvar reaksiyona sebep olmaması, biyoaktif olması, mekanik destek sağlarken doku tamirini uyaran, hücrelerin canlılığını ve çoğalmasını destekleyen bir yapıda olması beklenir.^[2] Diğer taraftan skafold hücrelerin göçünü kolaylaştırılmalı ve canlı kalmaları için biyomekanik çevreyi de sağlamalıdır.

Skafoldlar doğal ya da sentetik olabilir. En sık kullanılan doğal eriyebilen polimerler polisakkaridler (nişasta, aljinat, kitosan, hiyalüronik asit türevleri), polinükleo-

tidler, proteinlerdir (soya, kollajen, fibrin, jeller, ipek). Sentetik eriyebilen polimerler ise polilaktik asit, poliglaktolik asit olarak sayılabilir. İstenen özellikleri sağlamak için doğal ve sentetik materyallerin kullanıldığı kompozit skafoldlar da üretilmektedir. Doğal skafoldlar içerisinde hidrojeller büyük miktarda su tutucu özelliği, doku uyumu ve düşük sürtünme özellikleri sebebiyle ön plana çıkmaktadır.^[2,5] Hidrojel çapraz bağlı hidrofilik polimerlerden oluşur. Ekstrasellüler matriksi taklit eden polisakkaridlerden oluşan hidrojeller hücrelerin yaşaması ve çoğalmasına imkân hazırlar. Bunun dışında üç boyutlu yazıcılar skafoldun mikrostrüktürel yapısının istenen şekilde oluşturulmasında çok faydalıdır. Üç boyutlu yapı dışında skafoldun gözenekli yapısı da önem taşır.

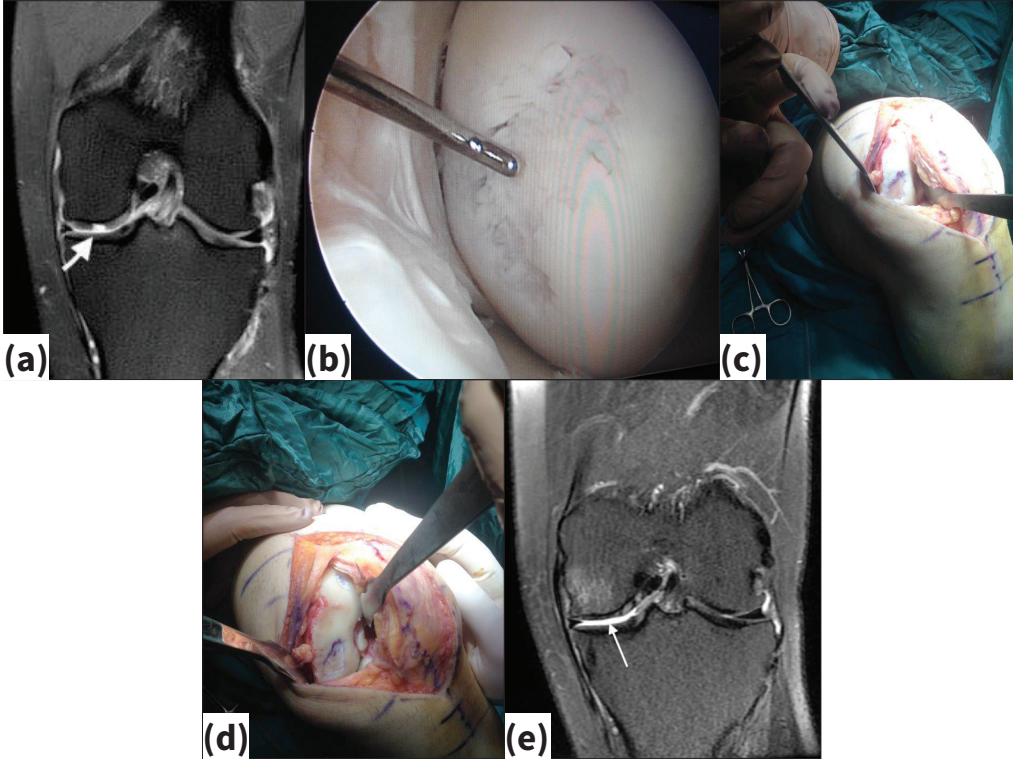
Doku mühendisliğiyle kıkırdak oluşturmak amacıyla üretilen ürünler üç başlık altında gruplanabilir: Hücreli skafold, hücresiz skafold ve skafoldsuz ürünler.

Hücreli Skafold

En tipik ürün matriks kaynaklı otolog kondrosit implantasyonu (MOKİ, *Matrix-induced autologous chondrocyte implantation* "MACI")'dır. Bu uygulamada ACI yönteminde olduğu gibi önce kıkırdak biyopsisi yapılır.

Buradan elde edilen kıkırdak hücreleri çoğaltılır. Bu hücreler membrana yerleştirilir. Bu durumda herhangi bir yüzey kaplamasına gerek olmaz.^[6] Artroskopik uygulamaya da izin veren bu yöntemde ilk önceleri keçemsi yapıyı üretmek için hiyalüronik asit kullanılmıştır (*Hyalograft C*). Daha sonra kollajen süngerler (CaReS, NeoCart, NOVOCART 3D), hiyalüronik/polilaktik asit tülleri, tip I/III kollajen ya da alginat-agarose hidrojelden yapılan biyomateryaller kullanılmaya başlanmıştır.^[7,8] Bu teknikte otolog kondrositler yüklenmiş skafold kıkırdak defekti olan alana yerleştirilir (Şekil 1). Ancak subkondral dokuya uzanan defektlerde membranın altına otolog kemik grefti ilavesi de gerekebilmektedir. Körner ve ark.'nın yaptığı çalışmada, talustaki defektlere otolog kemik greftiyle beraber MACI uygulanan adolesan hastalarda ortalama 80 aylık takipte çıkan sonuçların değişkenlik gösterdiği ancak uzun süreli takipte osteoartrit gelişmediği tespit edilmiştir.^[9] Matriks kaynaklı otolog kondrosit implantasyonu uygulamalarının kısa ve orta dönem sonuçlarının (ortalama 44 ay) incelendiği çalışmada klinik ve MR T2 *mapping* değerlerinin anlamlı ve devamlı düzelme gösterdiği bildirilmiştir.^[10]

Bunun dışında son yıllarda mezenkimal kök hücre (MKH) ilave edilmiş skafoldlar daha çok ilgi çekmektedir.



Şekil 1.a-d. Otuz beş yaşında erkek hastada (MOKİ, MACI) uygulaması: Medial kondilin MR görüntüsünde tam kat kıkırdak defekti (beyaz ok) (a). Femur medial kondilinde Outerbridge'e göre tip III-IV kondromalazinin artroskopik görüntüsü (b). Ameliyat esnasında defektin greftlemeye hazır görüntüsü (c). Defekte MACI uygulandıktan sonraki görüntü (d). Defekt alanının tamirden yaklaşık 3,5 yıl sonraki MR görüntüsü; defekt alanı kapanmış, kıkırdak daha ince (e).

Proliferasyon ve farklılaşma potansiyeli yüksek olan bu hücreler elde edildikleri kaynağa göre farklı tiplere ayrılır. Bunlar; BMDCs (*Bone marrow derived cells*) (kemik iliği), ADSCs (*Adipose tissue derived stem cells*) (yağ dokusu), PBPCs (*Peripheric blood progenitor cells*) (periferik kan progenitör hücreler), PBMSCs (*Peripheric blood mesenchymal stem cells*) (periferik kan), UCB-MSCs (*Umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells*) (umbilikal kord kan), WJ-MSCs (*Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells*) (umbilikal kord), MSCs/SFMSCs (*Synovium/Synovial fluid derived mesenchymal stem cells*) (sinovyum, sinovyal sıvı) olarak adlandırılmaktadır.^[2] Ancak yukarıda adı geçen bütün MKH uygulamalarıyla ilgili umut verici sonuçlar bildirilse de bazı sorunlar da mevcuttur. Söz gelişi kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin çoğalma ve farklılaşma kapasitesi yaşa ve kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Kemik iliğinden ya da yağ dokusundan MKH elde edilirken verici alan rahatsızlığı ortaya çıkar. Rejenere olan kıkırdak her zaman hiyalin kıkırdak olmayabilir. Mezenkimal kök hücreden gelişen kıkırdak da hipertrofik farklılaşmaya gidebilir. Bunların dışında embriyo kaynaklı kök hücreler (*embryonic stem cells*, ESCs) herhangi bir dokuya farklılaşma potansiyeli taşımakla beraber etik, hastalık geçişi, doku reddi ve tümörojenik potansiyel gibi riskler taşımaktadır.^[2]

Tip I kollajen matriksin jel şeklinde üretilen (4-6 mm kalınlıkta) formları (CaReS-IS, Arthro Kinetics, Krems/Donau, Austria) da kıkırdak defektlerinin tamirinde kullanılmıştır. Debride edilen kıkırdak defektine presfit olarak uygulanan bu greft ile yapılan çalışmalarda 6, 12 ve 24 aylık takiplerinde MR ile uyumlu olarak klinik skorlarda düzelme tespit edilmiştir.^[11]

Hücresez Skafold

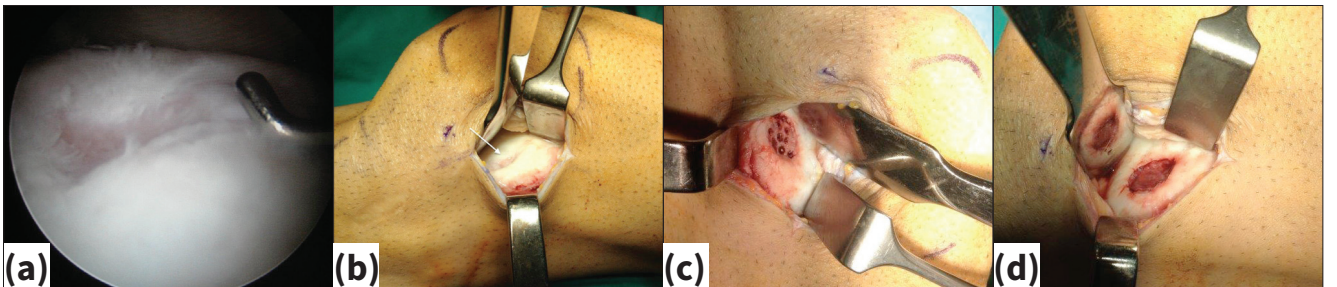
Hücresez skafoldlarda hücre yoktur onun yerine vücuttan gelen hücreler rol oynamaktadır.

Fakat sonuçlar, mikro-kırık ve daha sonraları kullanılmaya başlayan nano-kırık teknikleriyle kemik iliğinden gelen hücrelerle kıkırdak tamiri mümkün olsa da oluşan kıkırdak fibröz kıkırdak özellikleri taşıdığı

gösterdi. Bu yüzden bu yöntemle uzun süreli tatminkâr sonuçlar elde etmek mümkün olmadı. Ancak bu konuda son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu geliştirilen biyomateryaller ve kemik iliği canlandırma yöntemleri sayesinde daha geniş defektlerde dahi başarılı sonuçlar bildirilmektedir.^[12-14] Hazır hâlde bulunması ve doku rejenerasyonu için hızlandırıcı etkisi olması bu tür maddelerin cazibesini arttırmaktadır. Bu ürünler doku mühendisliği teknikleri sayesinde fibrin, ağ ve jel tarzında olmak üzere üç türlü üretilebilmektedir.^[13] Çoğunluğu homojen olan bu yapıların iki katmanın birden (kondral ve subkondral bölge) özelliklerine uygun şekilleri de vardır.^[15-17]

Kondral skafold

En yaygın kullanılan hücresez implant otolog matriks kaynaklı kondrojenez (*autologous matrix-induced chondrogenesis*, AMIC)'tir. Otolog matriks kaynaklı kondrojenez iki tabakalı olup tip I ve III kollajenden oluşur. Bu yöntem bir çeşit kemik iliği uyarıcı tekniktir. Geniş kıkırdak defektlerinin tedavisinde kullanılır. Artrotomi gerektiren bu teknikte mikro/nano-kırık yöntemiyle subkondral kemik delinir (Şekil 2). Kıkırdak defektinin olduğu bölgeye eriyebilen kollajen membran yerleştirilir. Membran dokusuna medulladan gelen kan nüfuz eder ve bu yapı fibröz kıkırdak oluşumuna zemin hazırlar. Götze ve ark.'nın yaptığı araştırmada talusta osteokondral lezyon olan 24 hasta prospektif değerlendirilmiş. Malleolar osteotomi sonrası defektin otolog spongioz kemik grefti ve tip I/III kollajen membran (*Chondro-Gide*, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) ile örtüldüğü bu seride ortalama 25,17 ay sonra AOFAS (*The American Orthopaedic Foot & Ankle Society*) ve MOCART (*Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*) skorlarının anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Hiç komplikasyon görülmemiştir.^[12] Migliorini ve ark.'ları talustaki boyut olarak sınırdaki olan (ortalama 2,7 cm²) kıkırdak hasarlarında mikro-kırık ve AMIC uygulanan hastaların sonuçlarını karşılaştırdılar. Ortalama 43,5 aylık takip sonunda AMIC uygulanan hastaların AOFAS, VAS (*Visual Analog Scale*) ve Tegner sonuçları daha iyi bulunurken MOCART



Şekil 2.a-d. Yirmi dokuz yaşında erkek hastada hücresez skafold uygulaması: Femur lateral kondilinde Outerbridge'e göre tip III-IV kondromalazinin artroskopik görüntüsü (a). Ameliyat esnasında defektin görüntüsü (b). Defekt alanının mikro-kırık uygulandıktan skafold konmadan hemen önceki görüntüsü (c). Defekte skafold uygulandıktan sonraki görüntü (d).

skoru benzer bulunmuştur.^[14] Otolog matriks kaynaklı kondrojenez grubunda yeniden ameliyat ve başarısızlık daha az bulunmuştur. Benzer sonuçlar dizdeki kıkırdak hasarlarında ve patella kıkırdak hasarlarında da tespit edilmiştir.^[18,19] Otolog matriks kaynaklı kondrojenez uygulamalarına kemik iliği aspiratı ilave edilen olgularda daha hızlı bir iyileşme sağlandığı fakat kemik iliği uygulanmayan olgularda dahi dokuz yıla kadar uygulama öncesine göre iyilik halinin devam ettiği tespit edilmiştir.^[20] Jantzen ve ark.'nın yaptığı sistemik gözden geçirmede de kriterlere uyan 18 makale incelenmiş ve AMIC uygulamalarının talus osteokondral lezyonlarının tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.^[21] Kıkırdak defektlerinin tedavisinde kullanılan mikro-kırık, mozaikplasti, AMIC, ACI (pACI, cACI, mACI) yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada yaklaşık üç yıllık takipte AMIC uygulanan vakalarda daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^[14,22] Matriks kaynaklı otolog kondrosit implantasyonu ile AMIC uygulanan olguları karşılaştırıldığı bir derlemede diz bölgesinde yaklaşık 40 aylık takipte AMIC uygulanan hastalarda daha az komplikasyon ve MACI'den daha iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir.^[23] Otolog matriks kaynaklı kondrojenez uygulamaları ile dizilim bozukluklarının düzeltildiği olgularda sonuçlar daha başarılı bulunmuştur. Waltenspül ve ark., izole retropatellar kıkırdak hasarı olan olgularda tüberositas osteotomisiyle beraber yapılan AMIC uygulamalarının yalnız AMIC uygulanan hastalara göre en az iki yıllık takipte daha iyi sonuçlar verdiğini tespit etmişlerdir.^[24]

Osteokondral skafold

Osteokondral defektlerde ise iki farklı dokuya (kıkırdak ve subkondral kemik) yönelik bir implant gerekmektedir.^[17,25] Bu iki dokunun biyolojik ve işlevsel özellikleri de farklıdır. Bu amaçla üretilen bir ürün PLGA (polilaktid-koglikolid-kopolimer) (TruFit, Smith & Nephew, Amerika Birleşik Devletleri) sentetik hücresiz bir skafolddur.^[26] İki tabakalı bu yapının kemik kısmı kalsiyum sülfat ve poliglikolid (poliglikolik asit-PGA), kıkırdak kısmı polilaktid ko-glikolid asit (PLGA)'den oluşur.^[26] TruFit uygulanırken defektin altındaki subkondral kemiğin de temizlenmesi gerekir. Kalsiyum sülfat kemik oluşumunu uyarırken, kıkırdak kısmının nüfuz eden kemik iliği hücreleri vasıtasıyla etraf dokuyla bütünleşmesi beklenir. Aslında otolog osteokondral transplantasyonda verici alanı doldurmak için planlanmış bu ürün ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.^[26] D'Ambrosi ve ark.'nın yaptığı çalışmada evre IV kıkırdak hasarı olan ve TruFit ile tedavi edilen 21 hasta en az beş yıl takipten sonra klinik olarak *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) ve *Hospital for Special Surgery* (HSS), MR olarak MOCART kriterlerine göre değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak TruFit sisteminin her ne kadar

MR sonuçları ile paralellik göstermese de klinik olarak iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.^[17,25] Ancak son çalışmalar klinik skorlarda tatminkâr bir iyileşmenin elde edilemediği doğrultusundadır.^[27]

Diğer bir osteokondral skafold poroz üç katlı yapıya sahiptir. En alttaki kat (subkondral kemiğe denk gelen) %30 tip I kollajen ve %70 hidroksi apatitten, ara kat (*tide mark'a* denk gelen) %60 tip I kollajen ve %40 hidroksi apatit ve en üst kat (eklem kıkırdağına karşılık) ise tip I kollajenden oluşur.^[13] Bu ürün yaklaşık 4 cm² boyutunda, *International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society* (ICRS) skoru dörtten küçük, 30-40 yaşlarında hastalarda tercih edilir.^[28] Kare şeklinde üretilen bu malzeme (MaioRegen, Fineramacia, İtalya) ile yapılan çalışmalarda altı ay sonraki MR bulgularında eklemde iyi bir restorasyon sağlandığı ve subkondral kıkırdaktaki ödemin de 12 ay sonunda tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir.^[13] Perdisa ve ark. yaptıkları çalışmada MRI sonuçları ile uyumlu olmasa da 60 aya kadar iyilik halinin devam ettiğini bildirmişlerdir.^[29] Uygulama esnasında subkondral kemiğin de kaldırılması defektin tamirini de biraz güçleştirmektedir. Sessa ve ark.'nın juvenil diz OCD olgularının tedavisinde kullandıkları MaioRegen uygulamalarında 5-7 yıllık takip sonucunda yüksek oranda klinik iyilik hali olmasına rağmen özellikle subkondral bölgede anormal MR bulgularının devam ettiğini bildirmişlerdir.^[30] D'Ambrosi ve ark.'nın yaptığı derlemede orta dönemde tatminkâr klinik sonuçlar mevcut ise de karşılaştırmalı çalışma olmadığı için diğer kıkırdak tamir yöntemlerine göre üstünlüğü konusunda kesin bir kanaate varılamamıştır.^[25] MaioRegen ile orta dönem iyi klinik skorlar ve düşük komplikasyon oranları bildirilse de uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Agili-C (CartiHeal, İsrail) de aragonit tabanlı hücresiz bir implanttır.^[28] İmplantın ana hedefi kıkırdak yüzeyindeki progenitör hücreleri aktive ederek kıkırdak oluşumuna zemin hazırlamaktır. Bunu yaparken kemik iliğinden kaynaklanan hücrelerin (BM-MSCs) aragonit kristallerindeki kalsiyum karbonat yardımıyla yapışmasını, çoğalmasını ve kondrositlere dönüşmesini uyarır. Bir diğer çalışmada ucu inceltilerek şekillendirilmiş implantlarla silindir şeklinde olanlar karşılaştırılmış ve ilk grupta hiç iflas olmadığı görülmüştür.^[31] Boffa ve ark.'nın yaptığı bir derlemede MaioRegen ile Agili-C uygulanan olgular araştırılmış ve iki yöntemle de bir, iki ve üç yılı aşan takiplerde bazal değerlendirmelere göre anlamlı derecede iyilik tespit edilmiş ancak spor aktivitelerine dönüş oranı sınırlı kalmıştır.^[32] Bu konuda uzun takip süreli çalışmalar hâlen devam etmektedir.

Çalışmalar rejeneratif işlemlerin iyileşme kapasitesini arttırdığını gösterse de sonuçlar çok tutarlı değildir. Bunun sebeplerinden birisi sonuçları etkileyen çok deği-

şik etkenlerin mevcut olmasıdır. Yeni yöntemler hiyalin kırıkdağa benzer tamir dokuları göstermekle beraber bu dokuların dayanıklılığı ve diğer özellikleri konusunda uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır. Bugün gelinen noktada MACI uygulamalarının iki aşamalı ve daha yüksek maliyetli oluşu sorgulanırken, mozaikplasti gibi biyolojik yöntemlerde ise verici alan sorunları diğer bir sorun kaynağıdır.

Hücreless implantlar tek aşamalı uygulanması açısından bir avantaj oluştursa da oluşan tamir dokusunun dayanıklılığı hâlen araştırılmaktadır.^[13,14,19,26] Diğer taraftan son zamanlarda geliştirilen enjekte edilebilir MACI ve biyoskafoldlar ile erken dönemde umut verici sonuçlar alınmaktadır.^[33]

Otolog kemik iliği aspiratı ve büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş hücreless skafold

Rejenerasyon ile iyileşme için doku rejenerasyonu potansiyeli olan hücrelere ihtiyaç vardır. Bu hücreler özel birtakım işlemlerle kemik iliğinden ya da yağ dokularında bolca bulunan damar etrafından elde edilebilir. Kemik iliği aspiratı için en sık kullanılan bölgeler tibia ya da iliak kanattır. Aspirat elde edildikten sonra konsantre edilir. Yaklaşık 30 dakika süren bu işlem esnasında alıcı alan hazırlanır ve kollajen membran yerleştirilen alana progenitor hücreler, mezenkimal kök hücre ve stromal hücrelerden oluşan otolog hücre konsantrasyonu eklenir. Bu yöntemde subkondral kemiğin delinmesi yönteminde zaman zaman ortaya çıkabilen lezyon bölgesinde osteofit oluşması önlenmiş olur. Bu karışım içerisindeki BMP-7, BMP-2 ve TGF-beta'nın önemi vurgulanmıştır.^[34] Gobbi ve ark.'nın yaptığı çalışmada hiyalüronik asit tabanlı skafolda kemik iliği aspiratı ilave edilerek ortalama 6,5 cm² (aralık; 2-27 cm²) alana sahip kırıkdağ defektleri tedavi edilmiş ve ortalama 8 (aralık; 6-10) yıl sonunda klinik sonuçların anlamlı derecede iyileştiği tespit edilmiştir.^[35]

Skafoldsuz Ürünler

Skafoldun kullanılmadığı uygulamalardan biri olan *chondrosphere* otolog kondrositlerden oluşan sferoidlerden oluşur.^[3,36] Kondrositlerin 6-8 hafta süreyle kültüründen sonra sferoidler halinde konsantre edilirler ve defekte implante edilir.^[36] Kültür esnasında hücreler hiçbir sitokin, büyüme faktörü ya da antibiyotik ile muamele edilmez. Bu durum işlemin güvenliğini artırır. Bu yöntemle skafolda bağlı sorunlar önlenirken, kondrosit fenotipi korunarak doğal matriks komponentinin oluşması bir avantajdır. Sferoidlerin doğal yapışmaya meyilli yapıları sebebiyle de ayrıca hücre taşıyıcı, örtücü ya da dikiş gibi tespit materyallerine ihtiyaç olmaz. Artroskopik olarak uygulamaları mümkündür. Hücre süspanasyonu yapısına bağlı

olarak da defekte daha uzun süre kalabilmektedir.^[37] Bu etraf dokuya tespit için kullanılan dikiş materyallerinin kırıkdağta yapacağı hasarı ya da fibrin yapıştırıcının uyacağı immünolojik reaksiyondan da sakınmayı sağlar.^[36] Hoburg ve ark., sferosferin (CO.DON AG, Almanya) etkinliğini karşılaştırdıkları adolesan ve erişkin popülasyonlarda dizdeki büyük kırıkdağ defektlerde güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.^[38] Bu yöntemin beş yıllık takipte 10 cm²'ye kadar defektlerde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.^[39] Yetmiş bir hastada yapılan çalışmada ortalama 4,6 cm²'lik defektlere uygulanan materyal ortalama 48,4 aylık takipte klinik ve radyolojik sonuçlar açısından her iki grupta da yüksek işlevsel değerler elde etmişlerdir.^[38] Hoburg ve ark., yaptıkları bir diğer çalışmada MACI sferoid ile mikrokırığı karşılaştırmışlar ve sferoid teknoloji kullanılan MACI tekniğinin 36 aylık takip döneminde MACI uygulanan hastaların günlük yaşam aktivitesi ve spor aktiviteleri konusunda daha üstün bulmuşlardır.^[40] Herhangi bir yüzey kaplayıcı yapı kullanılmayan bir diğer yöntemde üretilen kırıkdağ hücreleri eklem bırakılmış, hücrelerin defekt olan alana kendiliğinden yapışmaları beklenmiştir. Bu teknikte altı haftada sağlam bir kırıkdağ yapısı oluşurken olgunlaşmasının bir yılı bulduğu bildirilmiştir.^[41]

ÖĞÜTÜLMÜŞ KIKIRDAK (PARTİKÜL OTOLOG KIKIRDAK İMPLANTASYONU-PACİ)

Kırıkdağ lezyonlarının tamirinde kullanılan bir diğer yöntem parçalanmış kırıkdağ dokusudur. Otolog ya da allojenik eklem kırıkdağının 1-2 mm'lik küçük partiküllere ayrılması ile elde edilen yapı kırıkdağ migrasyonunu uyararak kırıkdağ rejenerasyonuna yardım ettiği bildirilmiştir.^[42] Ayrıca allojenik juvenil kırıkdağ partiküllerinden elde edilen ürünler (DeNovo NT sistem, Zimmer) de mevcuttur.^[43] Dört farklı yöntem mevcuttur:^[44]

1) *Cartilage autograft augmentation system* (CAIS) yönteminde otolog kırıkdağ parçalanarak 1-2 mm boyutunda parçalanarak eriyebilen skafolda yerleştirilir ve fibrin yapıştırıcıyla sabitlenir. Daha sonra artrotomi ile defektin olduğu yere yerleştirilir.

2) *Denovo natural tissue graft* (Denovo NT, ISTO St. Louis, MO, Amerika Birleşik Devletleri) yönteminde juvenil insan kırıkdağ allogrefti 13 yaşından genç donörlerin femur kondillerinden elde edilir, fibrin içerisine gömülür.

3) *Autolog cartilage chips*: Otolog kırıkdağ parçalarının kemik grefti ile veya greft olmadan kullanılması yönteminde kırıkdağ femoral noçtan alındıktan sonra bistüri ile parçalanarak defektin olduğu bölgeye yerleştirilir ve fibrin yapıştırıcı ile sabitlenir. Gerekirse defektin altına tüberositas tibia civarından alınan kemik greft konur.

4) *Augmented autologous cartilage chips*: Bu teknikle ise kıkırdak parçaları pıhtı ile defekt içerisine yerleştirilir. Christensen ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu yöntemlerin kıkırdak defekt tamirlerinde mikrokirik ve ACI'a karşı düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olduğu bildirmişlerdir.^[44]

SONUÇ

Doku mühendisliği ve üç boyutlu *bioprinting* kompleks osteokondral mikroyapıların üretilmesi için yeni ufuklar açmaktadır. Bu sayede sentetik polimerler ile biyolojiyi taklit eden materyaller üretilirken, mevcut biyomakromoleküllerin (kollajen, hiyalüronik asit gibi) katkısı ile de daha uzun süreli iyilik hali sağlayan implantların geliştirilmesi sağlanacaktır. Bu tedavi yönteminin üç ana unsuru büyüme faktörleri, mezenkimal kök hücre ve skafold olarak sayılabilir. Ancak hemen bütün kıkırdak tamir yöntemlerinin genç ve aktif hastalarda daha iyi sonuç verdiği konusunda ortak bir görüş mevcuttur. Bunun dışında eklem dizilimin yüklerin dengelenmesini sağlayacak şekilde düzenlenmesi de başarı için çok önemlidir. Diğer taraftan cerrahın tecrübesi yanında doğru endikasyon da başarılı sonuçların elde edilmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

- Correa D, Lietman SA. Articular cartilage repair: Current needs, methods and research directions. *Semin Cell Dev Biol* 2017;62:67-77. [Crossref](#)
- Rai V, Dilisio MF, Dietz NE, Agrawal DK. Recent strategies in cartilage repair: A systemic review of the scaffold development and tissue engineering. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(8):2343-54. [Crossref](#)
- Jiang S, Guo W, Tian G, Luo X, Peng L, Liu S, et al. Clinical application status of articular cartilage regeneration techniques: Tissue-engineered cartilage brings new hope. *Stem Cell Int* 2020;2020:5690252. [Crossref](#)
- Rogers BA, David LA, Briggs TW. Sequential outcome following autologous chondrocyte implantation of the knee: A six-year follow-up. *Int Orthop* 2010;34(7):959-64. [Crossref](#)
- Zhang Y, Zhang J, Chang F, Xu W, Ding J. Repair of full-thickness articular cartilage defect using stem cell-encapsulated thermogel. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018;88:79-87. [Crossref](#)
- Hinckel BB, Gomoll AH. Autologous chondrocytes and next-generation matrix-based-autologous chondrocyte implantation. *Clin Sports Med* 2017;36:525-48. [Crossref](#)
- Anders S, Goetz J, Schubert T, Grifka J, Schaumburger J. Treatment of deep articular talus lesions by matrix associated autologous chondrocyte implantation-results at five years. *Int Orthop* 2012;36(11):2279-85. [Crossref](#)
- Giza E, Sullivan M, Ocel D, Lundeen G, Mitchell ME, Veris L, et al. Matrix induced autologous chondrocyte implantation of talus articular defects. *Foot Ankle Int* 2010;31(9):747-53. [Crossref](#)
- Körner D, Gonser CE, Döbele S, Konrads C, Springer F, Keller G. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with autologous bone grafting of osteochondral lesions of the talus in adolescents: Patient-reported outcomes with a median follow-up of 6 years. *J Orthop Surg Res* 2021;16:243. [Crossref](#)
- Dai X, Fang J, Wang S, Luo J, Xiong Y, Zhang M, et al. Short- to midterm clinical and radiological outcomes after matrix-associated autologous chondrocyte implantation for chondral defects in knees. *Orthop J Sports Med* 2021;9(2):2325967120982139. [Crossref](#)
- Efe T, Theisen C, Fuchs-Wickelmann S, Stein T, Getgood A, Rominger MB, et al. Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. *KSSTA* 2012;20:1915-22. [Crossref](#)
- Götze V, Nieder C, Felder H, Migliorini F. AMIC for focal osteochondral defect of the talar shoulder. *Life* 2020;10:328. [Crossref](#)
- Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Altadonna G, Marcacci M. Novel nano-composite multi-layered biomaterial for the treatment of multifocal degenerative cartilage lesions. *KSSTA* 2009;17:1312-5. [Crossref](#)
- Migliorini F, Eschweiler J, Schenker H, Baroncini A, Tingart M, Maffulli N. Surgical management of focal chondral defects of the knee: A Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021;16:543. [Crossref](#)
- D'Ambrosi R, Giacco F, Ragone V, Ursino N. Arthroscopic treatment of osteochondral knee defects with resorbable biphasic synthetic scaffold: Clinical and radiological results and long-term survival analysis. *Int Orthop* 2019;43:2183-9. [Crossref](#)
- Schüttler K, Götschenberg A, Klaskan A, Stein T, Pehl A, Roessler PP, et al. Cell-free cartilage repair in large defects of the knee: Increased failure rate 5 years after implantation of a collagen type I scaffold. *Arch Orthop Traum Surg* 2019;139:99-106. [Crossref](#)
- Wang D, Nawabi DH, Krych AJ, Jones KJ, Nguyen J, Elbuluk AM, et al. Syntehtic biphasic scaffold versus microfracture for articular cartilage defects of the knee: A retrospective comparative study. *Cartilage* 2021;13(1):1002-13. [Crossref](#)
- Migliorini F, Eschweiler J, Maffulli N, Driessen A, Rath B, Tingart M, et al. Management of patellar chondral defects with autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) compared to microfractures: A four years follow-up clinical trial. *Life* 2021;11:141. [Crossref](#)
- Migliorini F, Eschweiler J, Götze C, Driessen A, Tingart M, Maffulli N, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation (mACI) versus autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) for chondral defects of the knee: A systemic review. *Br Med Bull* 2022;141:47-59. [Crossref](#)
- de Girolamo L, Schönhuber H, Vigano M, Bait C, Quaglia A, Thiebat G, et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) and AMIC enhanced by autologous concentrated bone marrow aspirate (BMAC) allow for stable clinical and functional improvements at up to 9 years follow-up: Results from a randomized controlled study. *J Clin Med* 2019;8:392. [Crossref](#)
- Jantzen C, Ebskov LB, Johansen JK. AMIC procedure for treatment of osteochondral lesions of talus-A systemic review of current literature. *The J Foot Ankle Surg* 2022;61:888-95. [Crossref](#)

22. Migliorini F, Eschweiler J, Maffuli N, Schenker H, Driessen A, Rath B, et al. Autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) compared to microfractures for chondral defects of the talar shoulder: A five-year follow-up prospective cohort study. *Life* 2021;11:244. [Crossref](#)
23. Migliorini F, Maffuli N, Baroncini A, Bell A, Hildebrand F, Schenker H. Autologous matrix-induced chondrogenesis is effective for focal chondral defects of the knee. *Sci Rep* 2022;12:9328. [Crossref](#)
24. Waltenspül M, Suter C, Ackermann J, Kühne N, Fucetese SF. Autologous matrix-induced-chondrogenesis (AMIC) for isolated retropatellar cartilage lesions: Outcome after a follow-up of minimum 2 years. *Cartilage* 2021;13(1):1280-90. [Crossref](#)
25. D'Ambrosi R, Valli F, De Luca P, Ursino N, Usuelli FG. MaioRegen osteochondral substitute for the treatment of knee defects: A systemic review of the literature. *J Clin Med* 2019;8:783. [Crossref](#)
26. Bedi A, Foo LF, Williams RJ 3rd, Potter HG; Cartilage Study Group. The maturation of synthetic scaffolds for osteochondral donor sites of the knee: An MRI and T2-Mapping analysis. *Cartilage* 2010;1(1):20-8. [Crossref](#)
27. Shivji FS, Mumith A, Yassen S, Melton JT, Wilson AJ. Treatment of focal chondral lesions in the knee using a synthetic scaffold plug: Long term clinical and radiological results. *J Orthop* 2020;20:12-6. [Crossref](#)
28. Kluyskens L, Debieux P, Wong KL, Krych AJ, Saris DBF. Biomaterials for meniscus and cartilage in knee surgery: State of the art. *J ISAKOS* 2022;7:67-77. [Crossref](#)
29. Perdisa F, Kon E, Sessa A, Andriolo L, Busacca M, Marcacci M, et al. Treatment of knee osteochondritis dissecans with a cell-free biomimetic osteochondral scaffold: Clinical and imaging findings at mitem follow-up. *Am J Sports Med* 2018;46:314-21. [Crossref](#)
30. Sessa A, Romadini I, Andriolo L, Di Martino A, Busacca M, Zaffagnini S, et al. Treatment of juvenile knee osteochondritis dissecans with a cell-free biomimetic osteochondral scaffold: Clinical and MRI results at mid-term follow-up. *Cartilage* 2021;13(1):1137-47. [Crossref](#)
31. Kon E, Robinson D, Verdonk P, Drobnic M, Patrascu JM, Dulic O, et al. A novel aragonite-based scaffold for osteochondral regeneration: Early experience on human implants and technical developments. *Injury* 2016;47(6):27-32. [Crossref](#)
32. Boffa A, Solaro L, Poggi A. Multi-layer cell-free scaffolds for osteochondral defects of the knee: A systemic review and meta-analysis of clinical evidence. *J Exp Orthop* 2021;8:56. [Crossref](#)
33. Sunil Kumar KH, Garner M, Khanduja V. An evidence-based update on the management of articular cartilage defects in the hip. *J Clin Orthop Trauma* 2022;28:101830. [Crossref](#)
34. Kuo AC, Rodrigo JJ, Reddi AH, Curtiss S, Grotkopp E, Chiu M. Microfracture and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) synergistically stimulate articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(11):1126-35. [Crossref](#)
35. Gobbi A, Whyte GP. Long-term clinical outcomes of one-stage cartilage repair in the knee with hyaluronic acid-based scaffold embedded with mesenchymal stem cells sourced from bone marrow aspirate concentrate. *Am J Sport Med* 2019;47(7):1621-8. [Crossref](#)
36. Vonk LA, Roel G, Hernigou J, Kaps C, Hernigou P. Role of matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroids in the treatment of large chondral defects in the knee: A systematic review *Inter J Mol Sci* 2021;22(13):7149. [Crossref](#)
37. Becher C, Laute V, Fickert S, Zinser W, Niemeyer P, John T, et al. Safety of three different products doses in autologous chondrocyte implantation results of a prospective, randomised, controlled trial. *J Orthop Surg Res* 2017;12(1):71. [Crossref](#)
38. Hoburg A, Løer I, Körsmeier K et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation is an effective treatment at midterm follow-up in adolescents and young adults *Orthop J Sports Med* 219;7(4). [Crossref](#)
39. Hoburg A, Niemeyer F, Laute V, Zinser W, John T, Becher C, et al. Safety and efficacy of matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroids for patellofemoral or tibiofemoral defects: A 5-year follow-up of a phase 2, dose confirmation trial. *Orthop J Sports Med* 2022;10(1):23259671211053380. [Crossref](#)
40. Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology is superior to arthroscopic microfracture at 36 months regarding activities of daily living and sporting activities after treatment. *Cartilage* 2021;13(1):437-48. [Crossref](#)
41. Schubert T, Anders S, Neumann E, Schölmerich J, Hofstadter F, Grifka J, et al. Long-term effects of chondrospheres on cartilage lesions in an autologous chondrocyte implantation model as investigated in the SCID Mouse model. *Int J Mol Med* 2009;23(4):455-60. [Crossref](#)
42. Lu Y, Dhanaraj S, Wang Z, Bradley DM, Bowman SM, Cole BJ, et al. Minced cartilage without cell culture serves as an effective intraoperative cell source for cartilage repair. *J Orthop Res* 2006;24(6):1261-70. [Crossref](#)
43. Tompkins M, Hamann JC, Diduch DR, Bonner KF, Hart JM, Gwathmey FW, et al. Preliminary results of a novel single-stage cartilage restoration technique: Particulated juvenile articular cartilage allograft for chondral defects of the patella. *Arthroscopy* 2013;29(19):1661-70. [Crossref](#)
44. Christensen BB, Olesen ML, Hede KTC, Bergholt NL, Foldager CB, Lind M, et al. Particulated cartilage for chondral and osteochondral repair: A review. *Cartilage* 2021;13(1):1047-57. [Crossref](#)