



## Kıkırdak dokusu mühendisliği

### Cartilage tissue engineering

Feza Korkusuz,<sup>1</sup> Metin Doğan,<sup>2</sup> Murat Bozkurt<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Ankara;

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara;

<sup>3</sup>Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Eklem kıkırdığının iyileşme yeteneği sınırlıdır. Eklem yılanması, debridmanı, abrazyonu, subkondral kemiğin delinmesi veya mikrokirik oluşturulması hiyalin yerine fibröz kıkırdak oluşumunu tetikler. Kıkırdak doku mühendisliği kondrosit, yapay veya doğal ağlar veya sinyal moleküllerini kapsar. Bu uygulamalar tek başına veya birlikte kullanılabilir. Matris rehberli otolog kondrositlerin implantasyonu veya transplantasyonu son yıllarda kıkırdak onarımında giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kondrositler doğal veya yapay ağlarla birleştirilebilirler. Ancak işlemin klinikte yaygın olarak kullanılan diğer cerrahi seçeneklerine belirgin üstünlük sağladığını gösteren sağlam kanıtlar henüz oluşmamıştır. Bu çalışmada otolog kondrosit implantasyonu endikasyonları, kontraendikasyonları, uygulamaları, izlemi, olası komplikasyonları ve rehabilitasyonuna yönelik bilgiler derlenmiştir. İleriye dönük, uzun izlemlilik çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bu yüksek teknoloji ürünü modern yöntem ile ilgili kanıt değeri yüksek sonuçlar sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Otolog kondrosit transplantasyonu; kıkırdak; doku mühendisliği.

Joint cartilage has a limited regeneration capacity. Joint wash-out, debridement, abrasion, subchondral bone drilling or microfracture techniques trigger fibrous instead of hyaline cartilage tissue. Cartilage tissue engineering combines chondrocytes, synthetic and/or natural matrices and/or signaling molecules. These modalities can be used alone or in combination. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation and/or transplantation has been frequently used recently in the regeneration of chondral defects. Chondrocytes can be combined with natural or synthetic matrices for this purpose. Results of the procedure, however, lack strong evidence of superiority over current surgical procedures frequently used in clinical practice. Indications, contraindications, applications, follow-up, potential complications and information on rehabilitation of autologous chondrocyte implantation are selected in this manuscript. Future prospective, longitudinal, randomized-controlled multi-center studies will provide high level evidence to the outcomes of this high-technology cutting edge method.

Key words: Autologous chondrocyte implantation; chondrocyte; tissue engineering.

Eklem kıkırdığı ileri derecede farklılaşmış bir dokudur ve sınırlı iyileşme özelliği gösterir. Yapısını ağırlıklı olarak kondrositler ve tip II kollajenler (hücreler arası ağ) oluşturur. Hücreler arası ağı üç boyutlu proteoglikan yapısı, yük taşıma/soğurma ve kayma gibi işlevleri açısından önemlidir. Eklem kıkırdığı sinovyal sıvıdan beslenir. Bu nedenle kan kökenli büyüme etmenleri dokuya ulaşmadığından onarımın veya yeniden yapılımanın (rejenerasyon) doku içerisinde gerçekleşmesi söz konusudur. Eklem kıkırdığının katmanları farklı

yapısal ve işlevsel özellikler gösterir. Onarım gerçekleştirilirken subkondral kemik dahil bu katmanların yapılarının göz önüne alınması gerekir. Bu bağlamda tip I kollajen ile betimlenen onarım dokusunun kıkırdığın işlevlerini yeterince yerine getiremeyeceği varsayılmaktadır. Bu nedenle günümüzde eklem tek başına yılanması, debridmanı, abrazyonu, subkondral kemiğin delinmesi veya mikrokirik oluşturulması eklem yük taşımayan bölgesinde ve boyut olarak küçük olan sınırlı hastada iyi sonuç verir. Bunun yanı



izlenmesi ve rehabilitasyonu için temel ilkeler belirlenmiştir. Otolog kondrosit transplantasyonu veya MOKT'nin 18 ile 50 yaşları arasında, diz veya ayak bileği eklemlerinde izole tek merkezli ve travmatik veya osteokondritis dissekans'a bağlı kıkırdak yaralanması/hasarı olan, yaralanma alanının çapı yaklaşık 4 ile 14 cm<sup>2</sup> arasında ve eklem yakınması olan hastalara uygulanması önerilir. Tibiyanın proksimal ve distal eklem yüzlerindeki eklem kıkırdağına daha önceden bildirilen olumsuz sonuçlar<sup>[7]</sup> nedeniyle OKT veya MOKT uygulaması önerilmez. Omuz veya kalça gibi diğer büyük eklemlerde deneysel amaçlı uygulanmış olmakla birlikte sınırlı sayıda olgunun kısa izlemi nedeniyle OKT veya MOKT'nin bu eklemlerde uygulanması önerilmez. Otolog kondrosit transplantasyonu ve MOKT uygulamasından önce eklem sağlamlığı (stabilitesi) sağlanmalıdır. Varus yüklenmesi gibi normal olmayan yük dağılımı da giderilmelidir. Bu bağlamda alt ekstremitenin anatomik ve mekanik dizilimi düzeltilmelidir. Sağlamlığın ve yük dağılımının sağlanamadığı eklemlere OKT veya MOKT uygulanmamalıdır. Yük dağılımının ve eksenlerin düzeltilmesinde yüksek tibial osteotomi cerrahi seçenekleri arasında düşünülmelidir. Patellanın eklem kıkırdağında gerçekleştirilecek OKT ve MOKT uygulamaları öncesinde de patellanın yapısal ve işlevsel patolojileri ile anormal yük dağılımı giderilmelidir. Otolog kondrosit transplantasyonu ve MOKT diz eklemine uygulanacaksa menisküslerin sağlam olduğu, onarıldığı veya kısmi menisektomi gerçekleştirilmiş ise kalan menisküs dokusunun (menisektominin yaklaşık %35'den fazla olmadığı) diz eklemine sağlamlığını olumsuz etkilemediği belirlenmelidir.

Otolog kondrosit transplantasyonu veya MOKT uygulanacak yaralı bölgenin çevresindeki kıkırdağın ve subkondral kemiğin sağlamlığı cerrahi için bir ön şarttır. Kıkırdak yaralanmasının etyolojisinde subkondral kemiğin yetmezliğinin de etyopatogeneze rol aldığı bilindiğinden öncelikle subkondral kemiğin onarılması ve kıkırdağa destek işlevini yerine getirebilir hale getirilmesi gerekmektedir. Yaygın osteoartrit, eklem hareketinde belirgin kısıtlılık, romatoid artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıkları, gut gibi metabolik depo hastalıkları, Charcot eklemi (nöropatik osteoartropati), hemofilik artrit, sinovit, aktif enfeksiyon, tümör, otoimmün hastalıklar, hamilelik ve psikotik veya nevrallik hastalıklarda OKT ve MOKT uygulanması önerilmemektedir. Otolog kondrosit transplantasyonu ve MOKT uygulamalarında komplikasyon olarak; (i) eklem içi yapışıklık ve kilitleme, (ii) bağ kopması, (iii) yüzeysel enfeksiyon, (iv) sinovit, (v) hematoma, (vi) eklem şişliği, (vii) yüksek ateş (viii) bacak venlerinde tomboz ve (ix) implantın

yerinden çıkması bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Hastaların cerrahi öncesi olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmeleri ve yazılı onamlarının alınması gerekir.

İlkeleri henüz oluşturulmamış olmakla birlikte laboratuvarından gelen MOKT ürününün içindeki hücre sayısı, hücre canlılığı ve bu hücrelerin hücreler arası ağı oluşturacak tip II kollajen ve proteoglikanları ürettiğinin kesitsel olarak moleküler biyolojik, genetik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi önerilmektedir. Günümüzde hastaya geri uygulanacak hücre sayısına ait ayrıntılı çalışmalar bulunmamakla birlikte hücre yoğunluğunun 10<sup>6</sup> hücre/mL dolayında olmasının uygun olacağı belirtilmektedir.<sup>[9]</sup>

Otolog kondrosit transplantasyonu ve MOKT uygulamasından hastaların klinik yarar gördüğü (örn. değiştirilmiş Lysholm veya Meyer değerlendirmesiyle), işlevin düzeldiği (örn. Cincinatti veya Tegner-Lysholm değerlendirme yöntemleriyle) ve yaşam kalitelerinin arttığı (örn. QoL, QALY ve EuroQol 5 –EQ-5D- boyutu değerlendirmeleri veya SF-36 formu ile) geçerlilik ve güvenilirliği uluslararası kanıtlanmış yöntemlerle en az iki yıllık izlemlerle raporlanmalıdır. Girişimsel olmayan izleme yöntemlerinin başında fizik muayene, sayısal işlevsel değerlendirmeler ve manyetik rezonans görüntülerde hacimsel değerlendirme gelir. Girişimsel izleme çoğunlukla komplikasyon veya istenmeyen sonuçların alındığı olgularda olasıdır. Girişimsel izleme yöntemlerinin başında ikinci bakış artroskopi gelir. İkinci bakış artroskopi sırasında görsel ve morfolojik incelemenin yanı sıra kıkırdağın mekanik sağlamlığının sayısal olarak ölçülmesi ve biyopsi alınarak histopatolojik incelemenin gerçekleştirilmesi önerilir. İkinci artroskopi yapılmışsa video bulguları kaydedilmeli ve gerekirse incelenmek üzere saklanmalıdır. Özellikle periost dokusunun kullanılacağı birinci jenerasyon OKT uygulamalarında onarım bölgesinde traşlanması gereken eklem doğru hipertrofinin gelişip gelişmediği kaydedilmelidir.

Otolog kondrosit transplantasyonu ve MOKT uygulamalarından başarılı sonuç alınabilmesi için erken hareket önemlidir. Cerrahi sonrası erken dönemde sürekli pasif hareket veren cihazlar önerilmekle birlikte bu cihazların yararı kanıt değeri yüksek çalışmalarla henüz gösterilmemiştir. Evrensel olarak OKT ve MOKT uygulamaları sonrasında ideal bir rehabilitasyon yöntemi belirlenmemiş olmakla birlikte ağrı ve şişliğin elverdiği oranda erken hareket önerilmelidir. Hastaların tibiofemoral eklem veya ayak bileği uygulamalarından sonra 6-8 hafta süresince koltuk değneği kullanılmalıdır. Cerrahi sonrası 3. haftada eklem vücut ağırlığının ¼'ü oranında yük almasına izin verilebilir. Cerrahinin 6. ayında hafif düz koşuya izin

verilebilir. Normal spora dönüşe 12. aydan önce izin verilmez. Cerrahinin 12. ayına kadar eklemde dönme ve çaprazlama kuvvet oluşumuna neden olacak karmaşık harekete izin verilmez. Onarılan bölgenin sağlıklı iyileşebilmesi için o bölgede yük aktarımını üstlenecek dizlik gibi cihazlar önerilmekle birlikte bunların hangi süreyle kullanılacağına dair ayrıntılı çalışmalar bulunmamaktadır. Hasta, rehabilitasyonu süresince, hekim ve fizyoterapi ekibi tarafından yakından izlenmeli ve gerekli önlemler zamanında alınmalıdır. Rehabilitasyon yöntemi ve süresi hakkında gerekli bilgi hastalara cerrahi öncesinde verilmelidir.

Sonuç olarak, OKT ve MOKT ile ilgili klinik kanıtı yüksek, randomize kontrollü az sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda düşük sayıda hasta kapsanmakta ve hastaların dahil edilme ve çıkarılma ölçütleri çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Yayınlanan bu çalışmalarda uygulamanın gerçekleştirileceği hasarlı kıkırdak alanlarının boyutları da farklılıklar göstermektedir. Çalışmaların izlem süresi genellikle kısa veya orta sürelidir ancak sınırlı sayıda da olsa uzun süreli (10 yıl ve üzeri) sonuçları açıklayan çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda OKT ve MOKT ile mikrokirik ve mozaikplasti arasında klinik ve işlevsel farklılık bulunmazken, bazı çalışmalarda ise OKT veya MOKT'ye ait daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. İkinci bakış artroskopi gerçekleştirilen ve bu girişimde onarım dokusundan biyopsi alınan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biyopside hiyalin kıkırdak gelişimi olguların iyi olasılıkla ancak yarısında gerçekleşmektedir. Biyopside hiyalin kıkırdak oluşumu ile değerlendirmenin yanı sıra sağlam ve normal kıkırdak oluşumunu kanıtlayacak yeni yöntemlerin geliştirilmesine de gereksinim vardır. Bu bağlamda yeni oluşan kıkırdakın mekanik sağlamlığını ölçecek indentör, ultrason probu, manyetik rezonans, kızılaltı ışık ve benzeri gelişmiş teknolojik sistemlerin hızla geliştirilerek klinik uygulamaya geçirilmesi gereklidir. Otolog kondrosit transplantasyonu veya MOKT uygulamalarının osteoartritin doğal seyrini nasıl etkilediğine dair araştırmalar henüz yapılmadığı gibi ücret-yarar görme çalışmaları da sınırlıdır. Yüksek teknoloji ürünü olan ve günümüzde KDM ilkelerinin hücre ve ağ bileşenlerini

kullanan ancak henüz sinyal moleküllerini uygulamaya katmayan bu pahalı girişimin doğru endikasyonla doğru hastalarda kullanılması sonucu elde edilecek veriler geleceğe güvenle bakmamızı sağlayacaktır. Deneysel araştırmalar bu teknolojinin yakın gelecekte dejenere eklem kıkırdaklarının tümünü değiştirebilir niteliğe ulaşabileceğini göstermektedir. Uygulanacak yüksek teknoloji ile özellikle genç hastalarda eklem replasman girişiminin geciktirilerek kemik kaynağının beş ile 10 yıl süresince korunması sağlanabilecektir. Uygulamalarımızda sonuçların tarafsız olarak değerlendirilmesi ve ülkemizin araştırma olanaklarını kullanarak çalışmalarımızı güçlendirebilecek olmamız, uzun süreçte uluslararası alanda deneyimlerimizi güçlü bir şekilde paylaşmamıza olanak sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Hangody L, Dobos J, Baló E, Pánics G, Hangody LR, Berkes I. Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study. *Am J Sports Med* 2010;38:1125-33.
2. Lynn AK, Brooks RA, Bonfield W, Rushton N. Repair of defects in articular joints. Prospects for material-based solutions in tissue engineering. *J Bone Joint Surg [Br]* 2004;86:1093-9.
3. Available from: [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)
4. Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
5. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:519-27.
6. Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003323.
7. Nakamae A, Engebretsen L, Peterson L. Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of massive cartilage lesion of the distal tibia: a case report with 8-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15:1469-72.
8. Cole BJ, Pascual-Garrido C, Grumet RC. Surgical management of articular cartilage defects in the knee. *Instr Course Lect* 2010;59:181-204.
9. Brittberg M. Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure. *Am J Sports Med* 2010;38:1259-71.