



Kondral ve osteokondral lezyonların tedavisinde gelecek

The future of treatment for chondral and osteochondral lesions

Meriç ÇIRPAR,¹ Feza KORKUSUZ²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

²Ortadoğu Teknik Üniversitesi Sağlık ve Rehberlik Merkezi

Yaşam süresinin uzaması ve spora bağlı sakatlıklar nedeniyle semptomatik odaksal veya yaygın kırıkdağ dokusu hasarı/yaralanması olan hasta sayısında artış görülmektedir. Geçmişte “tedavi edilemez” olarak tanımlanan kırıkdağ lezyonları günümüzde temel bilimlerdeki araştırmaların katkıları sonucu tedavi edilebilir konuma gelmiştir. Biyomalzeme, hücre ve yerel düzenleyicilere yönelik teknolojinin gelişmesi ve yeni cerrahi tekniklerin gündeme gelmesiyle kırıkdağ doku mühendisliği uygulamalarının yakın gelecekte ülkemizde de artacağı öngörülmektedir. Artroskopik debridman ve eklem lavajı, mezenkimal kök hücre uygulaması, osteokondral replasman teknikleri, otolog kondrosit transplantasyonu gibi bugün için eklem kırıkdağ lezyonlarının tedavisinde uygulanan tüm tekniklerin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Doku bütünlüğünün bozulduğu bölgelerin, hiyalin kırıkdağın mekanik özelliklerine sahip bir doku ile onarımının sağlanabilmesi için, doku mühendisliği yaklaşımıyla kırıkdağın oluşturulmasına yönelik araştırmalar deneysel erken sonuçlarını vermiştir. Doku mühendisliği uygulamaları arasında ekstraselüler ksenogreft kollajen yapılar, hiyaluronik asit zeminli eriyebilen ağlar ve genle aktive edilmiş biyomalzemeler gündeme gelmektedir.

The population of patients with symptomatic focal or generalized cartilage lesions is growing due to prolongation of life expectancy and to increasing frequency of sports injuries. Cartilage tissue lesions which were defined as untreatable in the past have now become treatable thanks to advances in basic scientific research. With the development of technologies regarding biomaterial, cell and local regulators, and with the introduction of new surgical techniques, it is estimated that, in the near future, clinical applications of cartilage tissue engineering will also receive particular attention in our country. Currently, all alternatives used in the treatment of cartilage lesions have merits and demerits, including arthroscopic debridement and lavage, mesenchymal stem cell stimulation, osteochondral replacement techniques, and autologous chondrocyte transplantation. Preliminary results of experimental cartilage tissue engineering are encouraging for the replacement of disrupted tissue with that having mechanical properties of hyaline cartilage. Clinical applications of cartilage tissue engineering include bioabsorbable scaffolds as extracellular collagen, hyaluronic acid matrices, and genetically engineered bioactive materials.

Yaşam süresinin uzamasının yanı sıra, kişilerin kaliteli yaşam beklentileri kırıkdağ sorunlarına çözüm arayışını da beraberinde getirmektedir. Sporun toplumda yaygınlaşması ve sağlık için spor kavramının gelişmesi, genç yaşlardaki kırıkdağ hasarının bir diğer nedenidir. Semptomatik fokal ya da yaygın kırıkdağ doku hasarı olan hasta sayısının son yıllarda

artış gösterdiği bildirilmektedir.^[1] Tedavi bekleyen hasta sayısındaki bu hızlı artış; hekimler, hastalar, araştırmacılar, tıbbi endüstri, basın ve yayın organlarının ilgisini konuya daha çok çekmektedir. Geçmişte “tedavi edilemez” olarak tanımlanan kırıkdağ lezyonlarına günümüzde temel bilim düzeyindeki deneysel araştırmalarla etkin çözüm yöntemleri aran-

maktadır. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, uygulanan yeni cerrahi teknikler ve bunların sonuçlarının değerlendirilmesi de araştırmacıların ilgisini belli yerlere odaklamıştır.^[1,2] Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde eklem içi kırık defektlerinin onarımına yönelik yaklaşık 1.000.000 cerrahi girişim gerçekleştirilmektedir. Bu girişimlerin yarısını eklem faresi çıkartılması, debridman ve tıraşlama işlemleri oluşturmaktadır. Son yıllarda hücre aktarımı, sinyal molekülleri uygulaması ve yapay ağ kombinasyonlarının kullanımı klinikte artan oranlarda yer bulmaya başlamıştır.^[3]

Bu derlemede kırık dokusuna ait çeşitli patolojiler ve hasar durumunda günümüzün tedavi yaklaşımları gözden geçirildikten sonra, yakın gelecekte kullanılacak girişimler ele alınarak irdelenecektir.

Güncel yaklaşımlar

Kırık doku lezyonlarının tedavisinde güncel olan ve geniş klinik uygulama alanı bulmuş olan, artroskopik debridman ve eklem lavajı,^[4,5] abrazyon kondroplastisi ve mikrokırık teknikleri ile gerçekleştirilen mezenkimal kök hücre stimülasyonu,^[4-9] perikondral ve periosteal greftleme,^[9,10] osteokondral oto-allogreft transplantasyonu^[4,9,11] hem birbirlerinden farklı klinik ve işlevsel sonuçların elde edilmesini sağlayan avantajlara hem de tedavi etkinliğini sınırlandıran bir takım dezavantajlara sahip tekniklerdir. Bu tedavi yaklaşımlarında klinik ve işlevsel sonuçlardaki sınırlamalar, daha etkin tedavi seçeneklerinin ortaya konulmasına yönelik araştırmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

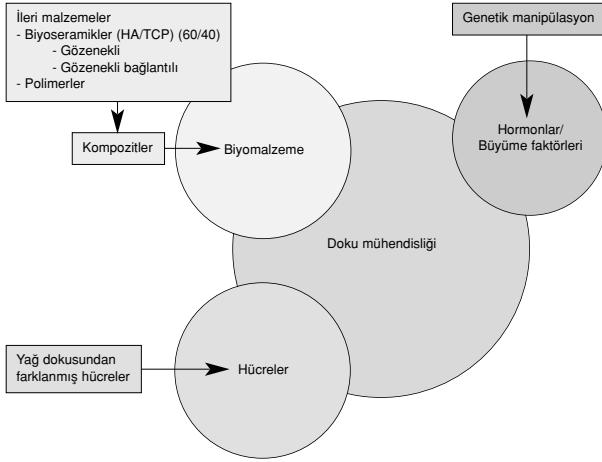
Otolog kondrosit transplantasyonu (OKT), son dönemde klinik uygulamaların da gerçekleşmeye başladığı, üzerinde ayrıntılı değerlendirme ve araştırmaların halen devam etmekte olduğu bir tedavi yaklaşımıdır. Teknik olarak fokal kondral lezyonun artroskopik olarak değerlendirilmesi, bu aşamada sağlam kırıkdan özel cihazla biyopsi alınması ve altı hafta ile 18 ay içerisinde alınan biyopsiden doku kültüründe üretilen kırık dokularının lezyon sahasına implantasyonu olarak tanımlanır. Bu yaklaşımda hücrelerin defekt alanında kalabilmesi için periosteal flep ile kırık dokuların örtülmesi ve hücrelerin flebin altına enjeksiyonu tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır.^[9,11] Otolog kondrosit transplantasyonunun dezavantajları, (i) girişimin iki aşamalı olması, (ii) ikinci girişimde hücre implantasyonu için artrotomi uygulanması, (iii) periosteal flep alın-

ması amacıyla eklem dışı insizyon gerektirmesidir.^[1,11-13] Ayrıca, (iv) yöntemin oldukça pahalı olması, (v) Hücre kültürü aşamasının iyi kontrol edilememesi durumunda enfeksiyon veya tümör oluşumu, (vi) Klinikte başarılı sonuçların açıklanmasına karşın, ikinci bakış artroskopide mekanik sağlamlık ve doku örneklerinde iyileşmeye ait yeterli delilin bulunmaması da OKT'nin dezavantajlarıdır. Peterson ve ark.^[14] 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında OKT'yi patella veya femoral kondral yaralanma bölgesine uyguladıklarını bildirmişlerdir. Adı geçen grup, ortalama 7.4 yıl izledikleri 61 hastanın 50'sinde iki yılın sonunda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Aynı çalışmada, ikinci artroskopide elektromekanik indentasyon probuyla muayenede normal kırık dokuların %90'ına ulaşan mekanik sağlamlık gösterilmiştir. Aynı grup, on iki biyopsi örneğinden sekizinde hiyalin kırık dokuların varlığını destekleyen safrafin-O ile boyanma ve sekiz hiyalin kırık dokuların biyopsisinden üçünde pozitif tip 2 kollajen immünreaktivitesi saptamıştır. Browne ve ark.^[15] 2005 yılında yayınladıkları çok merkezli bir OKT çalışmasında beş yıllık izlemde oldukça olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. Ortalama yaşın 39 ve defekt boyutunun 4.9 cm² olarak belirlendiği çalışmada, hastaların %70'i daha önceden en az bir başarısız cerrahi girişim geçirdiklerini bildirmiştir. Cincinnati skorlamasına göre 87 hastada 2.6 puan ortalama iyileşme saptanmıştır. Mithofer ve ark.^[16] ise OKT uyguladıkları 45 futbolcuyu 41±4 ay takip etmişler, %72 başarılı sonuç ve %83 oranında futbola dönüş bildirmişlerdir.

Günümüzde eklem kırık dokularının onarımında kullanılan tekniklerin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımları yaygınlaşıp geliştikçe özellikle işlev açısından başarı oranlarının artması beklenmektedir. Eklem kırık dokularının onarımında üzerinde herkesin uzlaştığı ideal veya standart olarak tanımlanmış bir teknik henüz bulunmamaktadır. Kırık dokuların bütünlüğünün bozulduğu bölgelerde normal biyomekanik özelliklere ve yük taşıma kapasitesine sahip hiyalin kırık dokularının oluşumunun sağlanabilmesi amacıyla yeni teknolojilerin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine gereksinim vardır.

Kırık doku mühendisliği

Biyomekanik ve işlevsel açıdan kırık dokularının yeniden oluşturulabilmesi amacıyla uygulanan tekniklerde bazı temel bileşenlerin sağlanması gerekir. Kırık dokuların üç temel bileşeni, (i) doku-



Şekil 1. Doku mühendisliğinde gerekli temel yapı taşları ve bunların birbirleri ile etkileşimleri.

nun üzerinde gelişebileceği eriyebilen yapay ağ (matriks), (ii) kırıkta hücreleri, (iii) Hücrelerin proliferasyon, farklılaşma (diferansiyasyon) ve hücrelerarası ağın sentezini sağlayan yerel düzenleyicilerdir (mediyatörler) (Şekil 1).

Bu üç bileşene son zamanlarda genetik modülasyon da eklenmiştir. Deneysel çalışmalarda çok farklı yapay ağlar kullanılmış olmakla birlikte bunlar çoğunlukla (i) kalsiyum fosfat, (ii) biyolojik polimer ve (iii) sentetik polimer kökenlidir (Tablo 1). Bu malzemelerden üretilen yapay ağlar tek başına kullanılabileceği gibi birbirleriyle kombine de edilebilirler. Yapay ağların gözenekli, taşıyacağı hücre ile uyumlu, toksik olmayan, zaman içerisinde eriyerek yerini normal dokuya bırakabilen, hacim koruyucu, doku ile uyumlu, esnek, ucuz ve uygulaması kolay olması beklenmektedir.^[17] Son zamanlarda eklemdeki kırıkta ve alttaki subkondral kemiği ayrı ayrı örnekleyen çift fazlı yapay ağ örnekleri üzerine yoğunlaşmıştır (Tablo 2). Kırıkta hücreleri sinovyal sıvıdan beslenir ve normal dokuda sınırlı çoğalma özelliği gösterir. Normal insan kırıktağında hücre/ağ oranı 1/100'dür.^[17] Ağın proteoglikan içeriği, aynı zamanda mekanik özelliklerini de belirler. Doku mühendisliği yaklaşımında kullanılan kırıkta hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve hücrelerarası ağ oluşturma özelliği göstermesi gerekmektedir.^[17] Kondrosit öncülü hücreler kondroprogenitör (KPG) olarak adlandırılır. Bu hücreler kırıktağın kendisi (otolog) ayrıştırılarak elde edilebilecekleri gibi, periosttan veya mezenkimal kökenli dokulardan da farklılaştırılabilir.^[18] Kırıktağın küçük yuvarlak hücre zonuındaki kondrositlerin hızlı büyüdüğü bilinmekte-

dir.^[19] Mekanik ayrıştırmada bu zonun ele alınması hücre çoğalması aşamasını hızlandırabilir. Son yıllarda kullanılan bir yaklaşım, kırıkta hücrelerinin mezenkimal kökenli yağ dokusu hücrelerinden farklılaştırılmasıdır.^[20] Yağ dokusundan farklılaştırılan kırıkta hücrelerinin otolog hücrelere benzer fenotipik özellik gösterdiği saptanmıştır. Kırıkta doku mühendisliğinin ana ilkesi; hücrelerin lezyonun şekline uygun ağ ile birleştirilerek normale yakın bir dokunun oluşturulmasıdır.^[3] Ayrıca çoğalma, farklılaşma ve hücrelerarası ağ yapımını tetikleyecek mediyatörler de ortama eklenebilir.^[3,21-24]

Otolog kondrosit implantasyonu ile normal kırıkta dokusundan elde edilen kondrositler kullanılarak gerçekleştirilen doku mühendisliği yaklaşımı ile elde edilen klinik başarı oranları sınırlıdır. Bu yolla elde edilen hücre sayısının az olması, bu hücrelerin çoğalma ve farklılaşma yeteneklerinin kısıtlılığı doku mühendisliği açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle hücrelerin kullanıldığı çalışmalar, öncül ve çoklu potansiyeli olan kök hücre kaynaklarına yönelmektedir.^[22,25]

Mezenkimal kök hücrelerin kaynak olarak yoğun ilgi uyandırmalarının temel nedeni; değişik hücre gruplarına farklılaşma gücüne sahip olmaları, kemik iliği, yağ, umbilikal kord kanı, sinovyum, kan

Tablo 1. Yapay ağlar ve temel özellikler

• Kalsiyum fosfat - HA/TCP	• Gözenekli
• Biyolojik polimerler - Kollojen/GAG - Aljinat - Hiyaluronan - Kitosan	• Taşıyıcı hücre/mediyatör ile uyumlu • Tosisitesi ve immüjenitesi düşük • Biyolojik olarak çözülebilen
• Sentetik polimerler - PLA - PGA - PCL - PHBV	• Hacim koruyucu • Doku ile uyumlu • Esnek, ucuz, uygulaması kolay
• Diğerleri - Demineralize kemik matriks - Devitalize kırıktağ - Periost - Biyocam	• Kırıktağın ve altındaki subkondral kemiğin ayrı yapısını örnekleyebilen iki fazlı

HA: Hiyaluronik asit; TCP: Trikalsiyum fosfat; GAG: Glukozaminoklikan; PLA: Polilaktik asit; PGA: Poliglikolik asit; PCL: Poli-kaprolakton; PHBV: Poli-hidroksi-bütirat valerat.

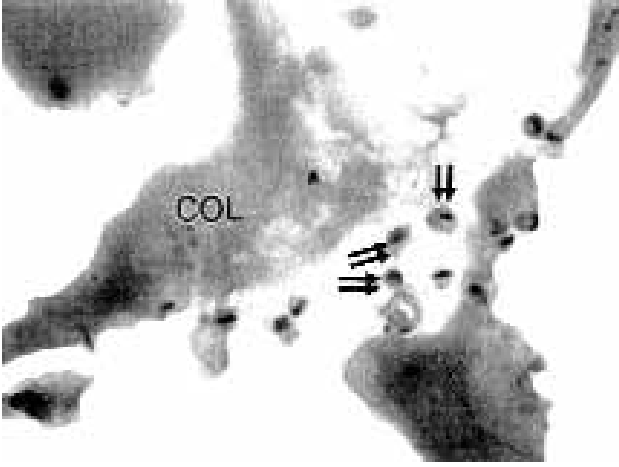
Tablo 2. İki fazlı yapay ağlar

Kıkırdak kompartman	Kemik kompartman	Uygulama yöntemi	Uygulama bölgesi	Hücre türü	Mediyatör
PLGA	Biyocam	Çözücüyle kaynaştırma	Femoral medial kondil/Patella	Otolog kondrosit	–
PLGA	Kalsiyum sülfat	Çözücüyle kaynaştırma	Femoral medial kondil/Patella	Otolog kondrosit	–
Hiyaluronan	Kalsiyum fosfat	İnfiltrasyon	Femoral medial kondil	Kİ kökenli progenitör hücre	–
PGA	Kollagen/HA/TCP	Dikiş	Femoral kondil-patellar yüz	Allojen kondrosit/otojen Kİ hücresi	–
PGA	PLGA/PEG	Dikiş	Hücre kültürü	Kondrosit/periosteal hücre	–
PLA/PLGA	PLA/PLGA/TCP	Çözücüyle kaynaştırma	Kondrosit kültürü	Kondrosit	–
Hiyaluronan	HA/TCP	Doku yapıştırıcısı	Ciltaltı dokusu	Mezenkimal kök hücre	TGF-beta
Agaroz	Deselülarize kemik	İnfiltrasyon	Otolog kondrosit	Otolog kondrosit	–
Jelatin/fibrin	Jelatin/fibrin	–	Femoral kondil	–	TGF-beta/ IGF-1/suramin

PLGA: Poli-laktik glikolik asit; PGA: Poliglikolik asit; HA: Hidroksiapatit; TCP: Tri-kalsiyum fosfat; PEG: Poli-ekolik asit; TGF: Transforme edici büyüme faktörü.

damarları ve kandan elde edilebilmeleri ve tümöre dönüşme eğilimlerinin düşük olmasıdır.^[23-25] Klinik uygulamada mezenkimal kök hücre kullanılarak elde edilen mühendislik ürünü kıkırdak dokusu transplantasyonu çalışmalarının uzun dönem sonuçları henüz ortaya konmamıştır. Ancak, bu hücre grubunun özelliklerinin ve biyolojik uyarılara yanıtlarının incelendiği çalışmalar doku mühendisliğinin başarısı açısından umut verici ön sonuçlar sunmaktadır.^[25] Bu araştırmalardan birinde, kollajenin kalsiyum fosfat ile çapraz bağlanarak güçlendirildiği bir yapay ağ modelinde *in-vitro* koşullarda kıkırdak hücreleri ile ağın uyumunun iyi olduğu ve hücreler arası matrisin oluşturulabildiği dikkat çekmektedir (Şekil 2). Adipoz doku kaynaklı kök hücreler (ADKK) lipoaspirasyon sonrasında veya abdominal subkutan yolla alınmış yağ dokusunun mekanik ve enzimatik olarak ayrıştırılmasıyla elde edilen ve *in-vitro* şartlarda farklanmadan büyüme özelliğine sahip hücrelerdir. İnsanda ilk kez 2001 yılında Zuk ve ark.^[26] tarafından izole edilerek tanımlanan ADKK hücreleri, diğer yetişkin kök hücre kaynaklarıyla karşılaştırıldığında düşük verici morbiditesi ve yüksek miktarda

elde edilebilme özellikleri nedeniyle doku mühendisliği uygulamaları için verimli bir kaynak olarak görülmektedir. Günümüze kadar farklı gruplar tarafından gerçekleştirilen birçok çalışmada bu hücrelerin *in-vitro* gelişimleri ve farklı hücre ve dokulara dönüşümleri incelenmiş, uygun şartlarda ADKK hücrelerin mezoderm kaynaklı kemik, kıkırdak, kas, kalp kası, hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiştir.^[27] Adipoz doku kaynaklı kök hücrelerin kemik/kıkırdak defektlerinin tamirinde kullanımı konusunda klinik uygulama öncesi sınırlı hayvan çalışması mevcuttur. HA-TCP ile kombine edilerek SCID fare modeline nakledilen insan ADKK hücrelerinin osteoid oluşturdukları saptanmıştır.^[28] Afizah ve ark.^[29] yakın zaman önce fareler üzerinde gerçekleştirdikleri bir diğer çalışmada farelerin karın bölgesinden elde edilen ADKK hücrelerinin uygun biyomateryal (PLGA) ile birleştirildikten sonra ciddi kalvaryel defektlerin tamirinde efektif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Mevcut verilere göre, ADKK hücreleri *in-vitro* koşullarda henüz tam anlamıyla kemik ve kıkırdak progenitör hücrelerine yoğun olarak dönüştürülememekte, genetik olarak değiştirilerek belirli



Şekil 2. Kalsiyum fosfat çapraz bağları ile güçlendirilmiş kollajen ağda kondrositler izlenmektedir. (Yaylaoglu MB, Yıldız C, Korkusuz F, Hasirci V. A novel osteochondral implant. *Biomaterials*. 1999;20:1513-1520'den değiştirilerek alınmıştır).

büyüme faktörleri salgılaması sağlanan hücrelerde bu oran yükseltilebilmektedir.^[30,31]

Doku mühendisliği yoluyla kondral lezyonların tedavisinde yeni gelişmelerden birisi de hücre çoğalmasını ve hücrelerarası ağ yapımını artıran, hücre ölümü ve katabolik degradasyonu azaltan yerel düzenleyicilerin kullanımınıdır.^[18] Bunların başında transforming growth factor beta (TGF-beta), insulin-like growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet derived growth factor (PDGF) ve epidermal growth factor (EGF) sayılabilir. TGF-beta ailesine ait etmenler mezenkimal kök hücrede kondrogenezis tetiklerken IGF, FGF ve PDGF kondrosit işlevlerinin, fizyolojik koşullarda düzenlenmesinde görev alırlar. Üzerinde yoğun çalışmaların devam ettiği güncel yaklaşımlardan biri bu faktörlerin birlikte kullanımıdır. Birçok biyoaktif molekülün birlikte kullanımı ile kondrogenezin etkili bir şekilde uyarıldığı ortaya konmuştur.^[18] Buna karşın IGF-1/FGF-2'de olduğu gibi bazı kombinasyonlarda olumsuz etkiler ortaya çıktığı bildirilmektedir.^[18] TGF-beta yüklü mikrokürecikler içeren gözenekli kitosanın kondrosit çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir.^[32] Bu nedenle sistemik veya yerel düzenleyicilerin iyileşmenin hangi aşamasında ve hangi dozda etkili olacağına yönelik yoğun araştırmalar sürmektedir.^[33]

Kıkırdak dokusunun doku mühendisliği yoluyla onarımı yaklaşımı bugün için üzerinde en çok çalışılan araştırma konularından biridir. Bu teknikle başarılı bir kıkırdak doku onarımının gerçekleştirilebilmesi için yapay ağlar, hücreler ve yerel düzenleyici-

lerin bir arada bulunma koşullarının optimizasyonunun sağlanamaması gerekmektedir. Bu da karmaşık bir sürecin çözümünü gerektirmektedir.

Gelecek

Kıkırdak doku defektlerinin onarımında yakın gelecekte üzerinde klinik uygulamaların da gerçekleştirilebileceği iki grup yaklaşım üzerinde yoğun araştırmalar yürütülmektedir. Bunlardan ilki OKT'de periosteal yama kullanımını ortadan kaldıran, artroskopik uygulamayı olası kılan absorbe olabilen ağların kullanımınıdır. Periosteal hipertrofi ve buna bağlı komplikasyon oranlarını azaltan bu yaklaşımda otojen kondrositlerin yerleştirilmesi için, ekstraselüler ksenograft kollajen ağlar ve hiyaluronik asit gibi absorbe olabilen ağlar kullanılmaktadır. Bu ağlar otolog kondrosit implantasyonunda kullanılan tekniklere oranla üç boyutlu yapı özelliği sağlaması, defekt alanına sıkıştırılarak yerleştirilebilmesi veya minimal invaziv sütür teknikleri ile tespit edilebilmeleri gibi avantajlara sahiptir.^[34,35]

Gen tedavisi yaklaşımı

Gen tedavisi doku mühendisliğinde değişik biyofaktörlerin dağılımı ve etkilerinin incelenmesinde kullanılmaya başlanan yeni bir tedavi yöntemidir. Gen tedavisi yoluyla doku mühendisliği alanında enflamatuvar ve yıkıcı sitokinlerin kontrolü, yapıcı sitokinlerin ve anabolik büyüme faktörlerinin uygulanması, hücre içi katabolik mediyatörlerin ve proteolitik enzimlerin inhibisyonu, transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu gibi etkiler ortaya konabilmektedir.^[35-40] Bu etkileri ortaya koyacak olan anabolik ya da antikatabolik biyolojik faktörlerin direkt dokuya enjeksiyonu özellikle kısa yarıömürlü olmaları ve birçok kez uygulanmayı gerektirmeleri nedeniyle etkili değildir.^[38,39] Gen transferi yoluyla bu proteinlerin dokuda kalış sürelili uzatılabilmektedir.^[40]

Gen tedavisi yaklaşımı ile gen transferi iki temel teknikle gerçekleştirilebilir. Adenovirüs, herpes simpleks virüs ve adenovirüs grubu virüslerin kullandığı vektörler aracılığıyla gen transferi, *in-vivo* şartlarda direkt dokuya ya da *ex-vivo* olarak doku mühendisliği yoluyla elde edilen dokulara uygulanabilir.^[40]

Gen tedavisi, hücrelerde mitozun, kondrositlerde kıkırdak doku ekstraselüler matriks sentezi ve depolanmasının ve mezenkimal progenitör hücrelerde kondrogenezin indüklenmesini sağlayabilen değişik proteinlerin dokulara uygulanabilmesini mümkün

kılan bir yaklaşımdır. Aynı şekilde enflamatuvar uyaranlara verilen yanıtlarda bu proteinler aracılığıyla inhibe edilebilmektedir. Bu mekanizmalar aracılığıyla normal kıkırdak doku elde edilmesine olanak sağlayan uygun kondrosit fenotipinin elde edilmesi ve enflamasyonun yıkıcı etkilerinden kıkırdak dokunun korunabilmesi mümkün olabilir.^[38,40]

Komplementer DNA (cDNA) olarak da isimlendirilen ve bahsedilen proteinleri kodlayan genler teknik olarak siyovyal dokudaki hücelere, kondrositlere, kondroprogenitör hücelere transfer edilebilir.^[36,38] Kıkırdak doku mühendisliğinde kullanılan cDNA'lar arasında transforming growth factor beta (TGF- β), bone morfogenetik proteinler (BMPs), insülin like growth factor (IGF)-1, fibroblast growth factors (FGFs) ve epidermal growth factor (EGF) sayılabilir. Kıkırdak doku destrüksiyonunun inhibe edilmesi amacıyla da IL-1 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin kontrol edilebilmesi gereklidir. Gen tedavisi yoluyla bu sitokinlerin inhibe edilmesini sağlayacak olan interlökin-1 reseptör antagonistleri, TNF reseptörleri ve matriks metalloproteinaz inhibitörlerinin hücre içi ekspresyonları mümkün olabilir.^[23-40]

Kıkırdak doku rejenerasyonu başta olmak üzere kemik, tendon ve ligament iyileşmesi de gen tedavisinin ilgi alanına giren biyolojik çalışma alanlarını oluşturmaktadır. Kıkırdak doku mühendisliği teknikleri ile birleştirilen gen tedavisi yaklaşımı ortopedinin gen tedavisinde öncülük eden bir disiplin olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Ancak gen tedavisinin mucizeler yaratamayacağı bilinmelidir. Öncelikle hangi yerel düzenleyicinin geninin iyileşmenin hangi aşamasında aktarılması gerektiği doğru bilinmelidir. Bu saptandıktan sonra ilgili genin uygun taşıyıcı ile yaralanma bölgesine ulaştırılması gerekir. Gen tedavisinin de etkileri sınırlıdır ve bir süre sonra vücudun kendi mekanizmaları devreye girerek gen tedavisinin etkisini üstlenir.

Sonuç olarak kıkırdak dokusu lezyonlarının tedavisinde histolojik, biyomekanik ve işlevsel açılardan hiyalin kıkırdak özellikleri gösteren ideal dokuların elde edilmesine yönelik yeni yaklaşımlar üzerinde yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Yeni yapay ağlarla ilgili olarak, hücre kültürü teknikleri, yerel düzenleyiciler ve gen tedavisi aracılığıyla en uygun doku mühendisliği ürünlerinin ortaya konması ile klinik uygulamaya

geçilmiş ve erken klinik sonuçlar yayımlanmaya başlamıştır. Bugün için ortaya konan veriler bu yolda olumlu ilerlemelerin olduğunu göstermektedir. Yakın gelecekte semptomatik kıkırdak dokusu lezyonlarının tamamen iyileştirilebileceğini düşündüren umut verici gelişmeler şekillenecektir.

Kaynaklar

1. Sgaglione NA. The future of cartilage restoration. *J Knee Surg* 2004;17:235-43.
2. Sgaglione NA. Biologic approaches to articular cartilage surgery: future trends. *Orthop Clin North Am* 2005; 36:485-95.
3. 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.
4. Scopp JM, Mandelbaum BR. Cartilage restoration: overview of treatment options. *J Knee Surg* 2004;17:229-33.
5. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005;33:295-306.
6. Sledge SL. Microfracture techniques in the treatment of osteochondral injuries. *Clin Sports Med* 2001;20:365-77.
7. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 2: techniques, outcomes, and future directions. *Am J Sports Med* 2005;33: 443-60.
8. Poole AR. What type of cartilage repair are we attempting to attain? *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85 Suppl 2:40-4.
9. Farmer JM, Martin DF, Boles CA, Curl WW. Chondral and osteochondral injuries. Diagnosis and management. *Clin Sports Med* 2001;20:299-320.
10. O'Driscoll SW. Articular cartilage regeneration using periosteum. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367 Suppl):186-203.
11. Alleyne KR, Galloway MT. Management of osteochondral injuries of the knee. *Clin Sports Med* 2001;20:343-64.
12. Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999;18:13-44.
13. 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.
14. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002;30:2-12.
15. Browne JE, Anderson AF, Arciero R, Mandelbaum B, Moseley JB Jr, Micheli LJ, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(436):237-45.
16. Mithofer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition. *Am J Sports Med* 2005;33:1639-46.
17. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:1541-58.
18. O'Driscoll SW, Recklies AD, Poole AR. Chondrogenesis in periosteal explants. An organ culture model for in vitro study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1042-51.
19. Ito Y, Sanyal A, Fitzsimmons JS, Mello MA, O'Driscoll SW. Histomorphological and proliferative characterization of

- developing periosteal neochondrocytes in vitro. *J Orthop Res* 2001;19:405-13.
20. Estes BT, Wu AW, Guilak F. Potent induction of chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells by bone morphogenetic protein 6. *Arthritis Rheum* 2006;54:1222-32.
 21. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities. *Science* 2002;295:1009-14.
 22. Risbud MV, Sitterling M. Tissue engineering: advances in vitro cartilage generation. *Trends Biotechnol* 2002;20:351-6.
 23. Kuo CK, Li WJ, Mauck RL, Tuan RS. Cartilage tissue engineering: its potential and uses. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:64-73.
 24. Kose GT, Korkusuz F, Korkusuz P, Hasirci V. In vivo tissue engineering of bone using poly(3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid) and collagen scaffolds. *Tissue Eng* 2004;10:1234-50.
 25. Raghunath J, Salacinski HJ, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM. Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16:503-9.
 26. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-28.
 27. Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, Ailhaud G, Dani C. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* 2005;87:125-8.
 28. Hicok KC, Du Laney TV, Zhou YS, Halvorsen YD, Hitt DC, Cooper LF, et al. Human adipose-derived adult stem cells produce osteoid in vivo. *Tissue Eng* 2004;10:371-80.
 29. Afizah H, Yang Z, Hui JH, Ouyang HW, Lee EH. A comparison between the chondrogenic potential of human bone marrow stem cells (BMSCs) and adipose-derived stem cells (ADSCs) taken from the same donors. *Tissue Eng* 2007;13:659-66.
 30. Peterson B, Zhang J, Iglesias R, Kabo M, Hedrick M, Benhaim P, et al. Healing of critically sized femoral defects, using genetically modified mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Tissue Eng* 2005;11:120-9.
 31. Yang M, Ma QJ, Dang GT, Ma K, Chen P, Zhou CY. In vitro and in vivo induction of bone formation based on ex vivo gene therapy using rat adipose-derived adult stem cells expressing BMP-7. *Cytotherapy* 2005;7:273-81.
 32. Kim SE, Park JH, Cho YW, Chung H, Jeong SY, Lee EB, et al. Porous chitosan scaffold containing microspheres loaded with transforming growth factor-beta1: implications for cartilage tissue engineering. *J Control Release* 2003;91:365-74.
 33. van der Kraan PM, Buma P, van Kuppevelt T, van den Berg WB. Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:631-7.
 34. Kose GT, Korkusuz F, Korkusuz P, Purali N, Ozkul A, Hasirci V. Bone generation on PHBV matrices: an in vitro study. *Biomaterials* 2003;24:4999-5007.
 35. van der Kraan PM, van de Loo FA, van den Berg WB. Role of gene therapy in tissue engineering procedures in rheumatology: the use of animal models. *Biomaterials* 2004;25:1497-504.
 36. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. The 2003 Nicolas Andry Award. Orthopaedic gene therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(429):316-29.
 37. Grande DA, Mason J, Light E, Dines D. Stem cells as platforms for delivery of genes to enhance cartilage repair. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85 Suppl 2:111-6.
 38. Trippel SB, Ghivizzani SC, Nixon AJ. Gene-based approaches for the repair of articular cartilage. *Gene Ther* 2004;11:351-9.
 39. Levick JR. A method for estimating macromolecular reflection by human synovium, using measurements of intra-articular half lives. *Ann Rheum Dis* 1998;57:339-44.
 40. Gelse K, von der Mark K, Schneider H. Cartilage regeneration by gene therapy. *Curr Gene Ther* 2003;3:305-17.