

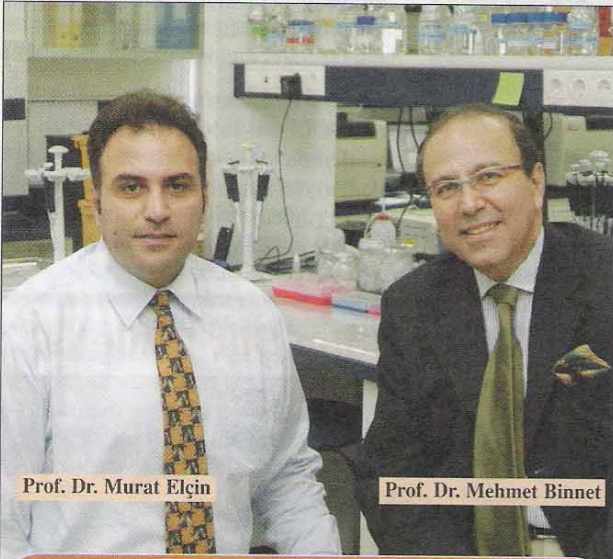


## Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü ve Biyoteknoloji Enstitüsü Olanakları Ortak Kullanılarak Türkiye’de İlk Kez, Kıkırdak Hücreleri Üretilip Hastaya Nakledildi

BAP Komisyonu Üyeleri Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Melih Altan ile Ziraat Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Aydın Güneş’in editörlüğünde hazırlanan bu bölümde, BAP’in desteklediği projelerini yayımlamak isteyen öğretim üyelerimizin, Prof. Dr. Altan ve Prof. Dr. Güneş ile temasa geçmesi gerekiyor.  
Prof. Dr. Altan: 212 68 05/2222  
maltan@pharmacy.ankara.edu.tr  
Prof. Dr. Güneş: 596 13 32  
agunes@agri.ankara.edu.tr

Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Binnet’in başkanlığında, Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Elçin, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İlhan Erdem, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim elemanı Dr. Kerem Başarı ve Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi Dr.

Nuray Emin’in katılımıyla gerçekleştirilen çalışmayla hastalara yeni bir umut ışığı yakıldı. Yöntem sayesinde, şimdiye kadar Türkiye’de tedavisi olmadığı için yürüyemeyen kıkırdak hastaları, üç hafta içinde ayağa kalkabilme olanağına kavuştu. Daha önce yüksek ücretler ödeyerek yurt dışından alınabilen tedaviye, bundan böyle çok daha düşük maliyetle Türkiye’de sahip olunabilecek.



Prof. Dr. Murat Elçin

Prof. Dr. Mehmet Binnet

Kıkırdak hücre üretimi ilk kez 1994’te İsviçre’de gerçekleştirildi. Kıkırdak hücre nakli ameliyatları ise 2000’lerin başında ABD’de geliştirildi. Türkiye’de ilk kıkırdak hücre üretimi ve naklini de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Binnet başkanlığındaki bir ekip hayata geçirdi. Prof. Dr. Binnet 2000 yılında da iki hastaya kıkırdak hücreleri nakli yapmış ancak bu hücrelerin üretilmesini, Türkiye’de o zamanki koşulların yetersizliği nedeniyle İsrail’deki bir laboratuvara yaptırmıştı. 2000 yılında nakil yaptığı hastaları sürekli izleyen Prof. Dr. Binnet, maliyeti de düşürebilmek amacıyla hücrelerin Türkiye’de üretilmesi için harekete geçti. Prof. Dr. Binnet’in, Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından desteklenen projesiyle, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü’nde üretilen hücreler hastaya nakledildi. Ancak, bu aşamaya gelmeden önce hayvanlar üzerinde üç yıl süren araştırmalar yapıldı. Çalışmaların olumlu sonuçlanmasının ardından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu konuyu inceledi ve kıkırdak hücreleri naklinin yapılması uygun görüldü.

Yaralanmış olan eklem kıkırdağının hiçbir şekilde tekrar iyileşmeyeceği düşüncesinin doktorlar arasında binlerce yıldır süregelen bir inanış olduğunu belirten Prof. Dr. Mehmet Binnet yaptıkları çalışmalarla ilgili şunları söylüyor:

“Travmaya bağlı kıkırdak yaralanmaları öncelikle sporculara ve aktif bir yaşam tarzı olanlarda sıklıkla görülmektedir. Kıkırdak dokusunun mekanik olarak yük taşıma ve sürtünmeyi azaltarak hareket için gerekli enerjiyi azaltmak ve ağrısız bir hareket açıklığı sağlamak gibi çok önemli fonksiyonları vardır. Günümüzde bilim ve teknolojiye meydana gelen büyük gelişmelere karşın kıkırdak yaralanmaları konusunda ancak çok az bir mesafe alınmıştır. Tedaviler sonrası iyileşme yetersiz bir yara dokusu ile olmakta ancak herhangi bir girişim yapılmadığı takdirde bu kadar iyileşme de olmamaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerinin bir çoğu kısmi kat yaraları tam kata çevirmeye ve aslında yetersiz olan bu iyileşme reaksiyonunu uyarmak prensibine dayanır. Başarılı bir tedavi yöntemini ortaya çıkartmanın en önemli koşulu kıkırdak fizyoloji ve gelişen yaralanmanın veya hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılması ve bu amaçla disiplinlerarası bir çalışmanın uyum içerisinde yapılması gereklidir.

Fibrokartilaj yani eklem kıkırdağına göre daha dayanıksız olan bu kıkırdak tipinin oluşması ile elde edilen iyileşme oranları %70 civarında bildirilmektedir. Ancak uzun dönemde eklem kıkırdağı üstün özellikleri sayesinde yüke maruz kaldığında bile dayanıklılık gösterirken fibrokartilaj geçen zamanla beraber hızla aşınmakta ve alınan sonuçların kötüleşmesine neden olmaktadır. Bu durum yaşama dair beklentisi çok ve genç hastalarda problem oluşturmaktadır. Hyalin eklem kıkırdağının yine aynı özellik ve kalitede bir doku ile replasmanı uzun süredir üzerinde çalışılan ve bir çok araştırmanın yapıldığı bir konudur. Bu şekilde özellikle genç hastalarda travmatik kökenli hasarların tedavi edilmesi planlanmıştır. İlk olarak uygulanmaya başlanan yöntem eklem kıkırdağının daha az yük taşıyan bölgelerden alınarak hasarlı olan bölgeye naklidir (mozaikplasti). Ancak bu yöntemin en önemli dezavantajı tedavi edilebilen bölgenin büyüklüğünün donör sahanın büyüklüğü ile sınırlı olmasıdır. Ayrıca parça alınan bölgede de ileri dönemde semptomların ortaya çıkabileceği görülmektedir.



- Bu yöntemde ilk olarak, kamera kullanılarak eklem içi görüntüleniyor ve kırıkta biyopsisi alınarak laboratuvara gönderiliyor.
- Daha sonra, diz ekleminde yük taşımayan bir bölgeden kırıkta biyopsisi alınıyor ve alınan kırıkta parçası en çok altı

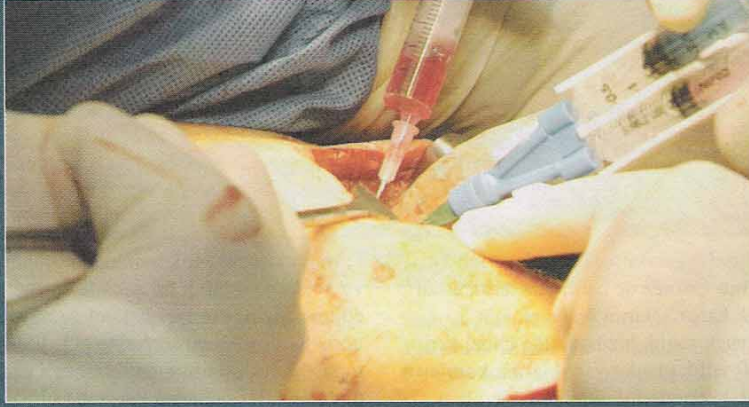
saat içerisinde ve steril koşullarda taşınarak hücre üretmesinin yapılacağı Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Laboratuvarına ulaştırılıyor. Kırıkta doku parçasında bulunan yaklaşık beş bin kadar kırıkta hücresi,

kendilerini çevreleyen hücre dışı dışı matriksten arındırılıyor. İzole edilen hücreler uygun laboratuvar şartları altında çoğaltılıyor. Üç-dört haftayı bulan çoğaltma sürecinde, birkaç yüz bin hücre elde ediliyor.

- Ameliyathaneye getirilen tüp içindeki hücre 45 derece

açıyla elde tutuluyor. İçinde hücre olan tüp kısa aralıklarla yavaşça hareket ettiriliyor.

- Cerrahiden sonra düzenli kontrollerde klinik bulgularla takip edilen olguların, üç ay sonra manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik takipleri yapılıyor.



Bu nedenlerle aktif bir yaşantısı olan hastada büyük bir kırıkta defektinin etkin bir şekilde tedavi edilerek tekrar operasyonlardan kaçınılması ve yaşam kalitesinin korunması ortopedik cerrahide uzun süredir çözüm bekleyen sorunlardan birisidir.

Doksanlı yılların başında önce laboratuvar ve daha sonra hayvan deneylerinde kullanılan yeni bir tedavi yöntemi ilk kez uygulanmaya başlanmıştır. 'Otolog kondrosit implantasyonu' olarak adlandırılan bu yöntemle *in vitro* hücre kültürü yapılarak daha küçük bir kırıkta parçası ile daha büyük defektlerin tedavisi mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemde ilk basamağı, ameliyatla hasarın artroskopik olarak direk görüntüleme ile tespiti ve hazırlanması, kırıkta biyopsinin alınarak laboratuvara gönderilmesi oluşturur. Bu basamağın artroskopik olarak (kamera kullanılarak eklem için görüntülenmesi) yapılmasının eşlik edebilen problemlerin aynı seansta tedavisi, hareket açıklığının daha erken kazanılması, hastanede kalış süresinin azlığı ve günlük hayata erken dönüş gibi bir çok avantajı mevcuttur. Son olarak diz ekleminde hyalin eklem kırıkta içeren ancak yük taşımayan bir bölgeden kırıkta biyopsisi alınır. Alınan kırıkta parçası en çok 6 saat içerisinde ve steril taşıma vasatında kültürün yapılacağı laboratuvara ulaştırılır. Daha sonra hücrelerin izolasyonu için yapılan küçük parçalara ayırma, çeşitli enzimlerle (kollajenaz, hyaluronidaz ve DNAaz)

sindirim işlemlerinden sonra hücre ekspansiyonuna başlanmaktadır. Bu aşamada projemizde tercih edilen yöntem otolog serum kullanımudur. Bu şekilde Otolog kondrosit transplantasyonu ise çok az miktarda alınan kırıkta hücrelerinin laboratuvar ortamında çoğaltılması ve 3 - 4 hafta sonra yaralanmış bölgeye yerleştirilmesi prensibine dayanır. Bu durumda hem yaranın büyüklüğü ne kadar olursa olsun yeterli miktarda hücre elde edilmekte hem de alınan örnek çok az olduğu için verici saha ile ilgili herhangi bir problem yaşanmamaktadır. Bu yöntemle tedavi edilen hastaların 5 - 10 yıllık takiplerinde %90'ın üzerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ortopedi alanında ilk kez hücrelerin laboratuvarda çoğaltılması sonucu tedavi uygulanması ve başarılı sonuçların yayınlanmaya başlaması sonucu bu yöntemdeki çalışmalar artmış ve bu yöntem bir altın standart olarak kabul görmeye başlamıştır. Zamanla tecrübe artıp tedavi sonuçları daha fazla sayıda hastada değerlendirilmeye başlandığında tedavi endikasyonları da genişlemekte ve giderek daha fazla sayı ve çeşitteki kırıkta yaralanmaları için kullanılabilir hale gelmektedir.

Cerrahiden sonra düzenli kontrollerde klinik bulgularla takip edilen olgularımızın, üç ay sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile radyolojik takipleri yapılmaktadır. Bu yöndeki çalışmalardan takibi açısından en başarılı olan yöntem manyetik rezonans incelemidir. MRG ile girişimsel bir işlem yapılmaksızın kırıkta iyileşmesinin kalitesi ve yeterliliği çevredeki normal kemik ve kırıkta dokusu ile kıyaslama yapmak sureti ile etkin olarak değerlendirilmektedir.

Doku mühendisliği ve ortopedik cerrahinin beraber çalışması sonucu bugün kırıkta dokusunda elde edilen gelişmeler ileride bağ ve kemik dokusunda da kullanılabilir olacaktır.

Hücre nakillerinde gelecekteki aşamaları ise insan veya hayvan kaynaklı kırıkta öncül hücreleri ve kök hücreler üzerinde yapılacak çalışmalar oluşturmaktadır. Ancak bu tekniklerin insanlarda tedavi yöntemi olarak uygulanabilmeleri için daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır."

İsrail'de üretilen kırıkta hücreleriyle nakil yaptıkları hastaların yaş ortalamasının 19-20 olduğunu, Üniversitemiz Biyoteknoloji Enstitüsü'nde yapılan hücre üretimi ile yaş oranını 30-35'e çıkardıklarını belirten Prof. Dr. Binnet, kırıkta hücrenin Türkiye dışında üretim maliyetinin 10 bin doların üzerinde olduğunu ancak bunu Türkiye'de beş bin dolara mal ettiklerini belirtti. Prof. Dr. Binnet, daha ileri yaşta hastalar için de kırıkta hücresi nakli çalışmalarını sürdürdüklerini söyledi.