

Doku Mühendisliğinin Başarılı Bir Ürünü Kıkırdak Dokusu

Doku mühendisliği son yıllarda biyoteknolojinin önemli bir alanı olarak hızlı bir gelişme gösterdi. Biyomateryallerdeki yeni gelişmeler, yeni hücre kültürü teknikleri ve yeni bulunan büyüme faktörleri, hayati önem taşıyan nakledilebilir doku ve organların üretilebilmesi için yeni olanaklar sağladılar. Bugün doku mühendisliği ilk ürünlerini veriyor. Bunların ilki deri, ikincisi de kıkırdak doku.

Kıkırdak doku, kondrosit adlı hücreler içeren bir bağdokusu tipi. Kondrositler, yetişkin bireylerin kemik iliğinde bulunan mezenşim kök hücrelerinden (MSC: Mesenchymal Stem Cells) meydana gelirler. Embriyonik gelişim sırasında bu kök hücreler farklılaşarak kondrositler oluşur ve kıkırdağa özgü matrisi (ECM: Extracellular matrix) salgırlar. Bu matris bol miktarda kondroprotit adlı özel bir kimyasal bileşen ve su içerir. Matris ayrıca, kollajen ve esnek lifler içerir ve bunların birbirine olan oranlarına göre farklı kıkırdak tipleri oluşur. Esnek lifleri çok olan kıkırdak doku, gerilime ve basınca dirençlidir.

Kıkırdak doku sinir ve damardan yoksundur. Çevresini saran ve damar ağı zengin bir zar olan perikondriyumdan doku içine geçen dokular arası sıvı, kıkırdağın beslenmesini sağlar. Hücreler, hücre dışı matrisi salgıladıktan sonra tek tek ya da gruplar halinde öteki hücrelerden ayrılarak odacıkların içerisine yerleşir. Kıkırdak uzun kemiklerin büyüme kıkırdaklarında hücrelerin özel dizilimi gözlenebilir; çiftler çiftler uzunlamasına sütunlar halinde dizilen hücreler aşamalarla yerlerini kemik dokusuna bırakırlar. Doğumdan önceki yaşamın büyük bir bölümünde iskelet sistemini kıkırdak dokusu oluşturur. Doğumdan sonraysa büyüme çağı boyunca uzun kemiklerin gelişmesinde son derece önemli bir rol oynar. Erişkinde vücudun yalnızca belirli bölgelerinde kıkırdak dokusu bulunur.

Hücre dışı matrisin miktarına ve kollajen ya da esnek liflerin oranına bağlı olarak farklı tipte kıkırdak dokuları olur.

Hyalin kıkırdak: Sert, esnek doku yapısındadır; bol miktarda homo-

jen, hücreler arası madde içerir. Yarı geçirgen ve mavimsi beyaz renklidir. Bu tip, en yaygın rastlanan kıkırdak dokusudur; kaburgalar, soluk borusu, bronşlar, eklemler ve gırtlaktaki kıkırdakların yapısını oluşturur.

Elastik (esnek) kıkırdak: Sarıya çalan rengi, bükülebilirliği ve esnekliğiyle hyalin kıkırdaktan ayırt edilir. Bu özellikleri hücre dışı matrisde çok miktarda esnek lif (elastin) bulunmasından kaynaklanır. Kulak ve burun bu tür kıkırdak yapısına sahiptir.

Fibröz (lifsi) kıkırdak: Kollajen lifler açısından zengin kıkırdak dokusudur. Vücutta az miktarda, sert bağ-

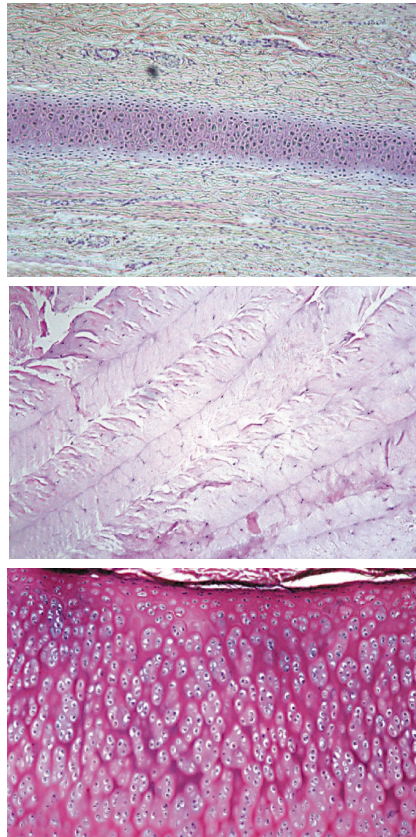
dokunun bileşiminde bulunur. Omurlar arası diskler, çatı kemikleri eklemi ve kirışlerin kemiğe yapıştığı yerler bu tip kıkırdaktan oluşur.

Kıkırdak dokunun yenilenme kapasitesi çok düşüktür; zedelendiğinde önce bağdoku oluşur, daha sonra bu doku kıkırdak dokusuna dönüşür.

Kıkırdak dokuda karşılaşılan belli başlı rahatsızlıklar: Arterit (eklem iltihabı), kalıtsal anormallikler, travma, artroz (eklem yıpranması ya da yaşlanması), kireçlenme (kalsifikasyon), kemikleşme (ossifikasyon), lifsel bozulma, iyi ya da kötü huylu tümörler.

Kıkırdak dokunun bozulması sonucu ortaya çıkan eklem ağrısı özellikle orta yaşlı ve yaşlı insanlarda önemli bir rahatsızlık kaynağı olur. Ayrıca çeşitli yaralanmalar ve kazalar da kıkırdak dokuda, daha çok eklem kıkırdaklarında hasara yol açarlar. Kıkırdak dokunun kendini yenileme eğiliminin çok düşük olması sonucu bu tür hasarlar uzun yıllar boyunca giderilemez ve dokuda daha ileri bozulmalar meydana gelir. Tedavi amacıyla günümüzde uygulanan belli başlı yöntemler şunlar: Estetik ve ortopedik ameliyatlara, doku transplantasyonu, yapay protez.

Fakat bu yöntemlerin de pek çok dezavantajı olabiliyor. Ameliyatla iyileştirmede uzun vadede problemler ortaya çıkıyor. Doku nakillerinde; donör (verici) doku bulma zorlukları, greftin (yamanın) bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesi ve greftin boyutlarından ve tespitinden kaynaklanan teknik zorluklar gibi sorunlar olabiliyor. Ayrıca vücudun her yerindeki kıkırdak doku, aynı mekanik dayanıklılığa sahip olmadığından, özellikle ototransplantasyonlarda (hastanın vücudunun başka bir yerinden alınan kıkırdak dokusu ile gerçekleştirilen nakilde) gerekli mekanik dayanımın sağlanmasın-



Şekil 1. Kıkırdak doku tipleri: a) Hyalin kıkırdak, b) Elastik kıkırdak, c) Fibröz kıkırdak

da güçlüklerle karşılaşılıyor.

Kıkırdak doku tamirinde, özellikle son yıllarda geliştirilen metal ve plastik eklem protezleri, eklem ağrılarını hafifletmek ve eklem fonksiyonunu yerine getirmek açısından muazzam bir başarı sağlamış bulunuyorlar. Ancak canlı olmayan bu protezlerde zamanla aşınma gözleniyor, enfeksiyon meydana gelebiliyor ve fiziksel açıdan aktif kişilerde yeterince dayanıklı olmuyorlar. Ayrıca protezin dokuya tutunması da sorun oluyor.

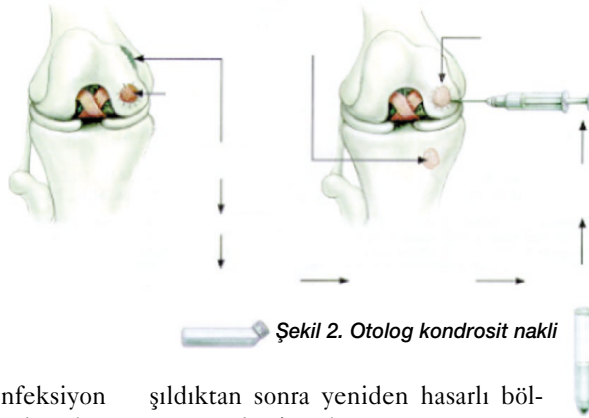
Tüm bu tedavilere alternatif çözümler, "doku mühendisliği yaklaşımıyla üretilen kıkırdak dokusu." Kıkırdak dokusu, doku mühendislerinin deriden sonra başarıya ulaştıkları ikinci doku olma özelliğini taşıyor. Daha hayati öteki organlardan önce neden kıkırdak? Çünkü, kıkırdak doku damarsız yapıda olup, düşük besin ihtiyaçlarını hücreler arası sıvı sayesinde difüzyon yoluyla sağlar, dolayısıyla yeni kan damarlarının oluşumuna gereksinimi yoktur. Bu da doku mühendisliği açısından bir avantaj. Çünkü damar oluşumu, hâlâ aşılamamış bir sorun. Kıkırdak dokusunun bir başka avantajıysa, yapı olarak daha basit oluşu: sadece kondrositlerden ve ECM'den oluşmakta.

Kıkırdak Doku Üretimi

Doku mühendisliği yaklaşımıyla kıkırdak doku üretiminde üzerinde çalışılan iki yöntem bulunuyor. Bunlardan biri; vücut dışında çoğaltılan kıkırdak hücrelerinin kullanımı (hücre transplantasyonu); ikincisiyse kıkırdak hücrelerinin, 3-boyutlu biyobozunan destek materyalleri üzerinde üretilmesi (hücre-polimer modeli).

Hücre Nakli

Hasarlı dokuyu yenilemek için kıkırdak hücrelerinin ya da farklılaşmamış hücrelerin (projenitör hücreler) nakli "hücre transplantasyonu" olarak adlandırılır. Buradaki yaklaşım; cerrahi yolla ya da sondayla küçük bir hücre kümesi alıp, hücre sayısını artırmak ve daha sonra gerekli sayıda hücreye ula-



Şekil 2. Otolog kondrosit nakli

şıldıktan sonra yeniden hasarlı bölgeye yerleştirmek.

Kıkırdak hücresi nakli konusundaki çalışmalara 1968 yılında başlanmış, ancak hücrelerin gerekli matrisi (ECM) oluşturana kadar hasarlı bölgede tutulmasında karşılaşılan güçlük nedeniyle başarı oranı %40'ın altında kalmış durumdaydı. Ancak son 12 yıldır süren çalışmalarda İsveç ve A.B.D.'de araştırmacılar tarafından yeni bir cerrahî yöntem geliştirildi ve hücreler hasarlı bölgede tutulabilir. Hastanın kendi eklemlerinden alınan otolog (yerli) doku örneği, yaklaşık 3 hafta boyunca kültür edildi ve hücre sayısı 10-12 kat artırıldı. Cerrahî müdahale sırasında periosteum, ameliyat iplikleriyle ve fibrin yapıştırıcıyla, hasara yakın sağlıklı dokuya tutturuldu ve kültür edilmiş hücreler enjekte edildi. "Otolog kondrosit transplantasyonu" (ACT) olarak adlandırılan bu yöntem ilk ortopedik biyoteknoloji ürünü olarak, 1987 yılında İsveç'te uygulandı ve daha sonra, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay aldı. Bu yöntem, halen klinik olarak uygulanmakta. Bugüne kadar piyasaya sürül-

müş tek kıkırdak ürün olan "Carticel" de kültür edilmiş bir yerli kıkırdak hücresi nakil ürünü. Genzyme, (A.B.D.) firması 1995 yılında geliştirilmiş olan ürün, 1997 yılında, klinik açıdan önemli kıkırdak hasarlarının tamirinde kullanılmak üzere FDA onayı aldı ve o tarihten itibaren tüm dünyada yaklaşık 3000 hasta üzerinde kullanıldı. Her bir "Carticel" paketi, aseptik koşullarda üretilmiş yaklaşık 12 milyon kıkırdak hücresi içerir. Hücreler 0.4 ml steril besi ortamı içerisinde tutuluyorlar. Biyopsi sonrasındaki ilk hücre kültür aşamasında besi ortamına gentamisin ilave edildiğinden Carticel'in antibiyotik alerjisi olanlarca kullanılmaması tavsiye ediliyor. Ayrıca, yine kültür sırasındaki besi ortamı, sığır serumu içerdiğinden, sığır orijinli materyallere alerjisi olanların da kullanılmaması tavsiye ediliyor. Ürünün raf ömrü oda sıcaklığında 72 saat.

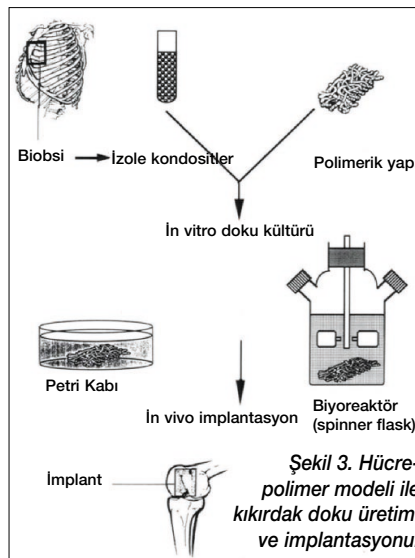
Hücre- Polimer Modeli

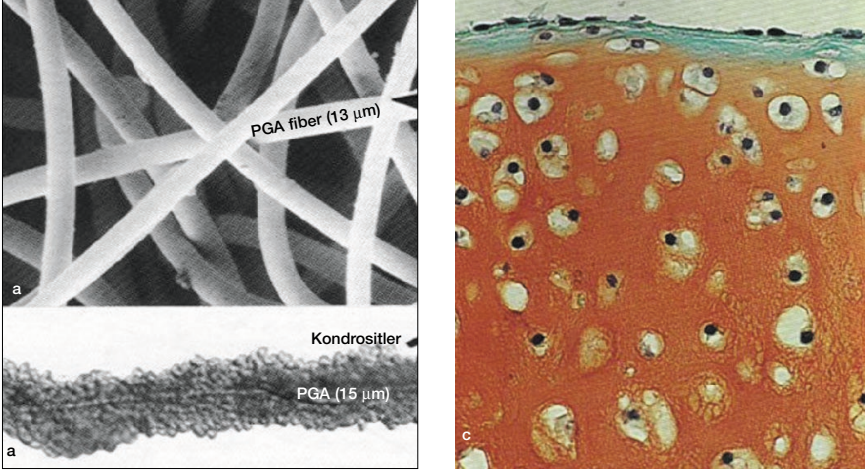
Eğer hücreler hasarlı bölgeye istenilen şekilde ve boyutta ulaştırılmazsa, hücre naklinin hiçbir anlamı kalmaz. Bu amaçla hücre nakli için oldukça yüksek miktarda delik içeren destek malzemelerinin kullanımını öngören bir model oluşturulmuş. Bu da hücre-polimer modelidir.

Bu yöntemde kıkırdak dokusundan elde edilen hücreler, sentetik veya doğal yapıdaki, biyolojik ortamda bozulan polimerik destek malzeme üzerine yerleştirilirler. Destek malzeme kıkırdak hücrelerinin yapışıp üreyebilmesi için gerekli yüzeyi sağlar. Hücreler vücut dışında bu materyaller üzerinde kültür edilirler. Kültür işlemi Petri kapları gibi 2-boyutlu yapılarda gerçekleştirildiğinde, hücrelerin farklılaşmadıkları ve tip II kollajen yerine tip I kollajeni ürettikleri saptanmış bulunuyor. Oysa kendi doğal mikroçevrelerine benzer yapıdaki 3-boyutlu destek malzemeler üzerinde kültür edildiklerinde, gerçek işlevlerini sürdürdükleri görülmüş.

Bu yöntemin aşamaları şu şekilde özetlenebilir.

- Destek materyal dizaynı: Hücrelerin tutunabilmesi ve ECM salgılaya-





Şekil 4. PGA fiberlerden oluşan destek materyaller ve kıkırdak doku oluşum: a) PGA fiberler, b) PGA fiber üzerinde kondrositler c) PGA fiber-destekli 8 haftalık implantın histolojik kesiti (safranin-O ile boyanmış, büyütme×400)

bilmeleri için gerekli 3-boyutlu yapı tasarlanır. Örneğin: 13 mm çaplı PGA (poliglikolik asit) fiberleri, gelişigüzel yerleştirilerek bir ağ yapı oluşturulur. Daha sonra bu yapı etilenoksit ile mikroptan arındırılır.

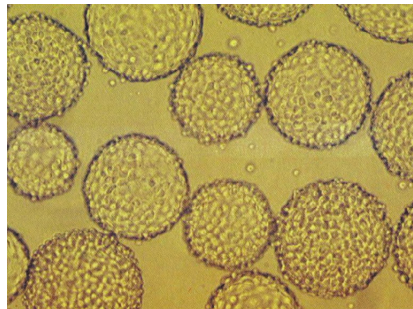
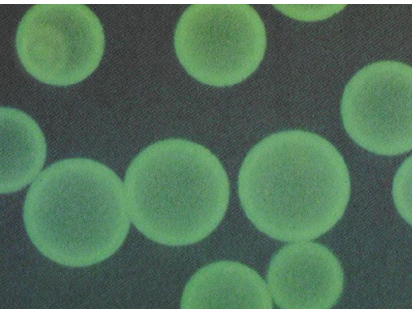
- Kıkırdak hücrelerinin temini: Kondrositler uygun vericiden sağlanırlar. Verici doku miktarının yetersiz olduğu durumlarda, polimere yerleştirilmeden önce birkaç defa pasajlanarak çoğalmaları sağlanır.

- Kıkırdak hücrelerinin destek malzemeye ekimi ve kültür edilmesi: Bu işlem, Petri kabı, santrifüj kabı veya diğer biyoreaktörlerde gerçekleştirilir. Bu aşamada kıkırdak hücreleri ürerler ve kendilerine özgü ECM'yi salgırlarlar.

- Doku nakli: Hücre ekimi sonrasında hücrelerin üremesi ve destek materyalin bozunması birbirine paralel olarak devam eder. Destek materyalin tamamiyle yok olması sonucunda, yalnızca üretilmiş kıkırdak doku elde edilir ve hasarlı kıkırdaklı tamir etmek için vücut içerisine yerleştirilir.

Destek Malzemesi

Öncelikle biyoyoumlu olmalı. Yüksek düzeyde kovuklu olmalı ve 3-boyutlu yapı haline getirilebilmeli. Böylelikle aynı yoğunlukta hücre dağılımı sağlanır ve vücut dışındaki kültür süre-



Şekil 5. Kıkırdak doku üretiminde kullanılan biyoreaktörler: a) Döner-duvarlı biyoreaktör, b) Mikrotaşıyıcı-destekli akışkan yatak reactor

Yukarıda açıklanan nedenler, araştırmacıları sentetik polimerlerin kullanımına yöneltmiş durumda. Özel uygulamalar için gerekli özelliklere sahip malzemeler, sentetik polimerlerle kolayca hazırlanabiliyor. Örneğin, tıpkı kollajen gibi bozunabilir polimerler hazırlanabilir; bu da doku gelişimi için yeterli alanı sağlar ve ayrıca implantı çıkarmak için ikinci bir ameliyat gereğini ortadan kaldırmış olur. Tüm bunlara ek olarak, belli hücresel cevapları (örneğin üreme veya farklılaşma) destekleyecek büyüme faktörlerinin veya diğer ilaçların destek malzeme içine yerleştirilme olanağı da vardır.

Sentetik polimerlerden çok azı, FDA onayıyla insanlarda kullanım iznine sahip. Araştırmalarda da bu onaya sahip polimerler; poli(glikolik asit) (PGA), poli(L-laktik asit)(PLLA) ve bunların eşpolimeri olan poli(DL-laktik-ko-glikolik asit)(PLGA) kullanılıyor. Bu polimerler poli(a-hidroksi) esterlerdir, ve hidroliz ile bozunurlar. PLLA, PGA'ya göre sudan daha çok kaçır, daha az kristalindir ve daha yavaş bir hızla bozunur. Yapılan bir araştırmada sığır kıkırdak hücreleri, gözenekli PGA destek üzerinde vücut dışında 12 hafta boyunca kültür edilmiş ve hiyalin tipi kıkırdak oluştuğu gözlenmiş. Oluşan kıkırdakın mekanik özelliklerinin de normal sığır kıkırdakı ile benzer olduğu görülmüş. Bir diğer çalışmada, projenitör hücreler (farklılaşmamış kondrositler) PLLA örgülere yerleştirilmiş, 6 hafta sonunda hiyalin kıkırdak oluştuğu görülmüş, ve tavşanlara nakledilmiş. Her iki tür bozunabilir poliester de kollajen destek malzemeye göre proteoglikan sentezini artırma eğilimindedir. Başlangıçtaki hücre üremelerine bakıldığında PGA'da 2 kat fazla üreme olduğu gözlenmiş, fakat 6 ay sonra ulaşılan hücre miktarlarının yaklaşık aynı olduğu görülmüş. Bunun sebebi de PLLA'nın daha yavaş bozunması. 12 gün boyunca sabit pH değerinde yapılan çalışmalarda PLLA'nın insan kondrositlerine karşı daha az toksik olduğu gözlenmiş bulunuyor.

Bütün bu destek materyallerin en büyük dezavantajı, nakil için bir operasyona gereksinim duyulması. Bu sorun, hücrelerle birlikte enjekte edilebilen ve daha sonra vücut ortamında çapraz bağlanarak destek malzemesi

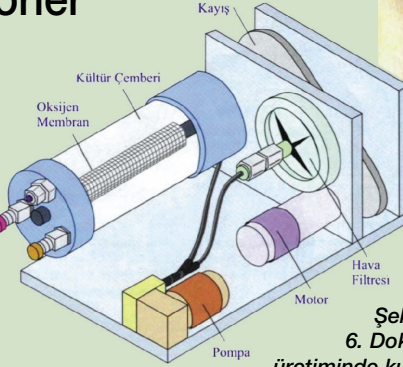
Kondrosit ve Kıkırdak Doku Üretiminde Kullanılan Biyoreaktörler

Buraya kadar yazılanlardan da açıkça anlaşılacağı gibi, son 10 yıl içerisinde, vücuttaki özelliklere çok yakın özelliklere sahip kıkırdak doku gelişiminde belirgin ilerlemeler kaydedilmiş durumda. Ancak bu teknolojiyi klinik boyutlara taşımak için üretimi büyük miktarlara çıkartmak, halen önemli bir sorun oluyor. Bu nedenle gerekli biyomateriyallerin (destek malzeme) seri üretimi ve büyük ölçekte hücre üretimi için metodlar geliştiriliyor.

Bütün bir eklemi kaplamak için gerekli kıkırdak implantının çapı 5 cm, kalınlığı 1-5 mm olmalı. Ancak şu anda uygulanan laboratuvar teknikleriyle ulaşılan çap, yaklaşık 5 mm. İstenilen boyutlara sahip doku üretiminde biyoreaktörlerin avantaj sağlayacağı düşünüyor. Bu avantajlar; 1) Homojen bir karıştırma ve hassas kontrol sağlanması, 2) Besin seviyelerinin ve pH değerinin sabit tutulması, 3) Pekçok reaktör türünde karıştırılmadan kaynaklanan kayma gerilimlerinin engellenmesi olarak sıralanabilir. Ortamdaki akışkan kuvvetlerden kaynaklanan kayma gerilimi, kıkırdığın morfolojisi ve mekanik özellikleri üzerinde son derece etkin. Kullanılabilirliği araştırılan belli başlı reaktör türleri; spinner flask, mikrotasiyıcı-destekli reaktörler, perfüzyon kültür ve döner-duvarlı biyoreaktörlerdir.

Spinner flask (döner kap): En basit biyoreaktör modellerinden biridir. Kondrositlerin ekildiği destek materyal, flaskın tipasından sarkan çubuklara tutturulur ve materyallerin tamamını kaplayacak şekilde besi ortamı ile edilerek manyetik karıştırıcı ile reaktörün karışması sağlanır. Yüksek besin konsantrasyonu sağlamak için besi ortamı birkaç günde bir değiştirilir. Freed ve grubu tarafından yapılan çalışmalar, spinner flasklarda 5 hafta sonunda elde edilen dokuların Petri kaplarında göre daha kalın ve geniş olduğunu göstermiş bulunuyor.

Mikrotasiyıcı-destekli reaktörler: Bu tür reaktörler doku üretimi için değil, büyük-ölçekli kondrosit kültürü elde etmek için kullanılırlar. Genellikle kollajen veya dekstran yapısındaki mikroküreler (150-300 mm çapında), sürekli karıştırılmalı bir reaktörde, besi ortamı içerisinde asılı durumda tutulur ve kondrositler de reaktöre eklenir. Mikrotasiyıcılara yapışan hücreler burada üreyerek çoğalırlar. Devamlı besi ortamı değiştirilir. Yapılan çalışmalar, hücre üreme hızının Petri kaplarındakine nazaran 2 kattan daha fazla olduğunu göstermiştir. Karıştırılmadan kaynaklanan kayma gerilimlerini ortadan kaldırmak için mikrotasiyıcı-



Şekil 6. Doku üretiminde kullanılan mikrotasiyıcılar a) Dekstran bazlı mikrotasiyıcılar, b) Üzerinde hücre üremiş mikrotasiyıcılar.

lar, akışkan-yatak veya hava-kaldırmalı (air-lift) reaktörlerde de kullanılabilirler.

Perfüzyon kültürler: Hücreler destek malzemeye ekilir ve reaktöre yerleştirilir. Besi ortamı bir peristaltik pompa yardımıyla belli bir akış hızında reaktöre beslenir ve atık ürünler bir çıkış kanalından reaktörü terk ederler. Böylelikle karışma hızının istenmeyen etkisi de ortadan kaldırılmış olur.

Döner-duvarlı biyoreaktörler: Bir başka umut verici biyoreaktör dizaynı da mekanik karıştırma olmaksızın mikrotasiyıcılara veya destek materyallerle kullanılabilen "döner-duvarlı biyoreaktörler". Bu reaktör, NASA tarafından mikrogravite etkilerine benzer olarak tasarlanmış bulunuyor. Reaktör eş merkezli iki silindirden oluşur. Sabit duran iç silindir gaz alışverişini sağlayacak bir zara sahiptir. Geçirgen olmayan bir materyalden yapılmış dış silindire döner. İki silindir arasındaki boşluğa sürekli olarak besi ortamı gönderilir. Önceden hücre ekilmiş destek materyaller veya kondrosit-mikrotasiyıcılar, reaktöre yerleştirilerek doku veya hücre üretimi gerçekleştirilir.

Hücre-polimer modeline uygun olarak geliştirilen tek ürün, "Advanced Tissue Sciences" isimli firmanın "NeoCyte%" isimli ürünü. Henüz piyasaya sürülmemiş olan ürün, in vitro koşullarda üretilmiş insan eklem kıkırdak implantı. İnsan kıkırdak hücrelerinden, 2 mm'ye varan kalınlıkta üretilmiş bulunuyor.

Araştırmacılar doku mühendisliği ile tüm eklem değişiminin yakın bir gelecekte gerçekleşeceğini ve canlı olmayan eklem protezlerine büyük bir üstünlük sağlayacağına inanıyorlar.

kopolimeri içerisinde enjekte edildi ve PGA veya aljinat hidrojellerine göre kıkırdağa daha çok benzeyen bir doku olduğu gözlemlendi. Bu çalışmalarda kullanılan hücreler kulağa ait kıkırdak hücreleri.

Destek malzemenin 3-boyutlu olması, dokunun şekillendirilebilmesi ve gelişimi için önemli bir parametre. Hastadan alınan hücreler, yeni dokunun oluşumu için 3-boyutlu yapıda dağılılabirler. Kondrosit gibi insan hücreleri, tek katlı bir üreme sürecinde (örneğin Petri kaplarında) fenotipik özelliklerini kaybederler. 3-boyutlu doku kültürleri farklılaşmayı ve uygun bir ECM oluşumunu hareketlendirecek bir çevre sağlarlar.

Kullanılan Hücreler

Hücre-polimer modelinde seçilen polimerik desteğin özellikleri yanısıra, kullanılacak hücre kaynağı da sistemin başarısı açısından son derece önemli. Bağışıklık tepkisini ve bulaşıcı hastalıkları engellemek için, genellikle yerli hücreler tercih edilirler.

Fonksiyonel kıkırdağın oluşumu için hücrelerin destek materyale uygun biçimde ekimi gerekli. Burada hücre yoğunluğu önemli bir parametre. Yapılan çalışmalarda hücrelerin seyrek bir şekilde yerleştirildiği durumlarda, destek materyalin tamamlanmamış bir dolguya sahip olduğu gözlemlenmiş ki, bu lifsel bir içbüyümeye neden olup dokunun gelişimini kötü yönde etkilemiş. Hücre üremesini desteklemek için ekim öncesi PLA veya PGA materyallerin alkol ile ıslatılması veya poli(L-lisin), kollajen (tip II) çözeltilerine daldırılması da önerilen yöntemler arasında.

Menemşe Gümüşdereliolu¹
Pelin Agi²

¹Prof.Dr., ²Arş. Gör., HÜ, Kimya Mühendisliği ve Biyomühendislik Anabilim Dalı

oluşturan polimerlerin geliştirilmesine yol açmış bulunuyor. Pek çok araştırmacı, kıkırdak hücrelerini desteklemek amacıyla kullanılabilir bozunabilir fibrin ağlarını oluşturmak üzere fibrinojen ve trombinin birleştirilmesi düşüncesini araştırıyor. Sentetik polimerlerden de poli(etilenoksit)(PEO) veya etilen ve propilenoksitin kopolimerleri P(EO-ko-PO), enjekte edilebilir matrisler olarak inceleniyorlar. Yapılan bir çalışmada, sığır kıkırdak hücrelerinin PEO jeli içinde farelere uygulanmasından 12 hafta sonra doğal sığır kıkırdağına biyokimyasal olarak benzer yapıda kıkırdağın olduğu görüldü. Diğer bir çalışmada da; domuzlara otolog kondrositler, P(EO-ko-PO)

merleri P(EO-ko-PO), enjekte edilebilir matrisler olarak inceleniyorlar. Yapılan bir çalışmada, sığır kıkırdak hücrelerinin PEO jeli içinde farelere uygulanmasından 12 hafta sonra doğal sığır kıkırdağına biyokimyasal olarak benzer yapıda kıkırdağın olduğu görüldü. Diğer bir çalışmada da; domuzlara otolog kondrositler, P(EO-ko-PO)

Kaynaklar

- "The Promise of Tissue Engineering", Special Report, Scientific American, 59-89, Nisan 1999.
- Lisa E. Freed, Gordana Vunjak-Novakovic, "Tissue Engineering of Cartilage", Biomedical Engineering Handbook, 1788-1803, 1995.
- J.S.Temenoff, A.G.Mikos, "Tissue Engineering for Regeneration of Articular Cartilage", Biomaterials 21: 431-440, 2000.
- M. Gümüşdereliolu, "Doku Mühendisliğinde Şartıcı Gelişmeler", Bilim ve Teknik, vol.390, 72, 2000.
- M. Gümüşdereliolu, Doku Mühendisliği, Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi, 2000.
- http://www.drmedbone.com/Swedish.htm
- http://www.genzyme.com/cartice/pack.htm
- http://www.advancedtissue.com
- http://www.anatomy.uq.edu.au/subjects/an227/cartilage