



SEPSİSTE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Gizem Selen ÇİÇEK¹

GİRİŞ

Sepsis, konakçının enfeksiyon ajanına karşı geliştirdiği kontrolsüz cevap ve bunun sonucunda gelişen çoklu organ hasarı ile karakterize bir sendromdur (1). Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) tarafından gerçekleştirilen Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis tanımı ve tanı kriterleri güncellendi. Yeni tanıma göre sepsis, kesin tanı konmuş ya da şüpheli enfeksiyon varlığında quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) skorunun 2 puan ve altında olmasıdır (1). qSOFA kriterleri içinde olmamasına rağmen serum laktat değerinin 2 mmol/l nin üzerinde olduğu durumlarda da mortalitenin önemli ölçüde arttığı gösterilmiş (1). 2021 de yayınlanan sepsis kılavuzunda ise qSOFA ve serum laktat düzeylerinin tarama aracı olarak değerli olmadığı geçmektedir (2). Resüsitasyonun ilk üç saatinde 30 ml/kg kristaloid replasmanı yapılması, sıvı resüsitasyonunun takibinde kapiller dolun süresinin kullanılması gibi tedavi yaklaşımları ve takip kriterleri düşük kaliteli kanıt ve zayıf öneriler arasında kabul edilmiştir (2).

Sepsis tanı, takip ve tedavi kriterlerinin hızla değiştiği günümüzde, klasik tedaviler dışında yeni tedavi arayışları sürmektedir. Kök hücre tedavisi ise tamamlayıcı tedavi seçenekleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

¹ Uzm. Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, drgizem@gmail.com

KÖK HÜCRE TEDAVİSİNE DAİR ZORLUKLAR

Sepsis tedavisinde hız en önemli basamaktır bu nedenle hızlı kök hücre temini için dondurulmuş kök hücre barındıran merkezler kurulmalıdır. Kök hücrenin in vitro hücre kültüründe üretilmesi üretim kolaylığı açısından bir avantajdır. Ancak bu tekrarlayan geçiş, hücrenin terapötik etkinliğinde azalmaya sebep olabilir (32). Aynı zamanda fenotip değişikliği ile telomerde kısalma, kromozomal hasar ve hatta malign transformasyon bile gözlenebilmektedir (33).

Sonuç olarak günümüzde kök hücre tedavisi birçok hastalıkta tedavi seçenekleri arasına girmektedir. Kök hücre tedavisine dair laboratuvar çalışmaları ve klinik çalışmaların artması gerekmektedir. Yapılacak çalışmalar, tedavilerin bilinmeyen yönlerinin aydınlatılması ve rutin tedavi seçenekleri arasına girmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143.
3. Raymond SL, Holden DC, Mira JC. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt B):2564-73.
4. Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science*. 2013;341(6151):1250-3.
5. Deng M, Tang Y, Li W. The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity*. 2018;49(4):740-753.
6. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):63-80.
7. Zhang Z-S, Chen W, Li T. Organ-specific changes in vascular reactivity and roles of inducible nitric oxide synthase and endothelin-1 in a rabbit endotoxic shock model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(4):725-33.
8. Kim W-Y, Hong S-B. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis*. 2016;79(2):53-7.
9. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007;2(3):431-9.
10. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):12-22.

11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
12. Woźnica EA, Ingłot M, Woźnica RK. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2018;27(4):547-51.
13. Briere S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis. *Am J Med Sci.* 2004;328(4):238-47.
14. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
15. Keane C, Jerkic M, Laffey JG. Stem Cell-based Therapies for Sepsis. *Anesthesiology.* 2017;127(6):1017-34.
16. Laroye C, Gibot S, Reppel L. Concise Review: Mesenchymal Stromal/Stem Cells: A New Treatment for Sepsis and Septic Shock? *Stem Cells Dayt Ohio.* 2017;35(12):2331-9.
17. Mushahary D, Spittler A, Kasper C. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* 2018;93(1):19-31.
18. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143-7.
19. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2006;24(4):150-4.
20. Mao Q, Nguyen PD, Shanti RM. Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2019;25(11-12):887-900.
21. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2004;22(7):1338-45.
22. Bieback K, Kern S, Klüter H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2004;22(4):625-34.
23. Cribbs SK, Matthay MA, Martin GS. Stem cells in sepsis and acute lung injury. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2379-85.
24. Miao C-M, Jiang X-W, He K. Bone marrow stromal cells attenuate LPS-induced mouse acute liver injury via the prostaglandin E 2-dependent repression of the NLRP3 inflammasome in Kupffer cells. *Immunol Lett.* 2016; 179:102-13.
25. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-75.
26. Sónego F, Castanheira FVES, Ferreira RG. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Front Immunol.* 2016;7:155.
27. Chen J, Li C, Liang Z. Human mesenchymal stromal cells small extracellular vesicles attenuate sepsis-induced acute lung injury in a mouse model: the role of oxidative stress and the mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa B pathway. *Cytotherapy.* 2021;23(10):918-30.
28. Sheng M, Lin Y, Xu D. CD47-Mediated Hedgehog/SMO/GLI1 Signaling Promotes Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation in Mouse Liver Inflammation. *Hepatology Baltim Md.* 2021;74(3):1560-77.

29. Luo C, Zhang F, Zhang L. Mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury in mice. *Shock* Augusta Ga. 2014;41(2):123-9.
30. Lin L, Du L. The role of secreted factors in stem cells-mediated immune regulation. *Cell Immunol.* 2018; 326:24-32.
31. Wise AF, Williams TM, Rudd S. Human mesenchymal stem cells alter the gene profile of monocytes from patients with Type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Regen Med.* 2016;11(2):145-58.
32. Sarugaser R, Hanoun L, Keating A. Human mesenchymal stem cells self-renew and differentiate according to a deterministic hierarchy. *PloS One.* 2009;4(8): e6498.
33. Rubio D, Garcia S, Paz MF. Molecular characterization of spontaneous mesenchymal stem cell transformation. *PloS One.* 2008;3(1): e1398.