

BÖLÜM 12

KRONİK AĞRIDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Gizem Selen ÇİÇEK¹

Kök hücre, organizmanın herhangi bir hücresine farklılaşabilen, kendini yenileme özelliğine sahip andiferansiye bir hücredir. Embriyonik, yetişkin ya da uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC) gibi birçok farklı hücre tipinden oluşur. Embriyonik kök hücreler endoderm, mezoderm ve ektoderm olarak farklılaşabilir. Yetişkin kök hücreler ise vücudun tüm doku ve organlarında bulunarak dokular hasar gördüğünde onarılmasına ve yenilenmesine yardımcı olur. Yetişkin kök hücrelerin uyarılması sonucu elde edilen İPSC herhangi bir hücre tipine farklılaşabilir.

Kök hücre elde etmek için dokunun kaynağına göre farklı yöntemler kullanılır. Kemik iliği kaynaklı kök hücreleri doğrudan kandan ya da kemik iliğinden (sternum, iliak kemik), yağ dokusu kaynaklı kök hücreler ise liposuction ya da direkt yağ dokusu eksizyonu ile toplanabilir. Çok sık kullanılmamakla birlikte göbek kordon kanı, plasenta ve diş eti de kök hücre elde edilebilecek diğer dokulardır (1-3).

Yağ dokusundan elde edilen mezenşimal kök hücreler (MKH) diğer kaynaklara nazaran daha kolay ve daha yüksek miktarda elde edilebilir. Bu nedenle MKH klinik kullanımda sıklıkla tercih edilmektedir. Kişinin kendi vücudundan toplanabilir ve ciddi bir bağışıklık reaksiyonu ortaya çıkarmaz (4). MKH tedavi edici etkisini üç yolla gösterir. İlki; dokuya doğrudan penetre olarak direkt tedavi edici özelliğidir. İkinci yol; transforming growth factor β (TGF- β) gibi büyüme faktörlerinin, anjiyogenezi uyaran faktörlerin, prostaglandin E2 (PGE2), interökin-2 (IL-2) ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını uyarak antiinflamatuvar yolla tedavi edici etkisidir (5). Son olarak da inflamasyondan sorumlu olan T hücrelerinden IL-4 ve interferon- α (IFN- α) salınımına engel olup immün modülatör etki göstererek aşırı inflamatuvar cevabın yol açabileceği doku hasarına engel olur (6).

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

KRONİK AĞRI

Kronik ağrı terimi, iyileşme süreci tamamlandıktan sonra kalıcı olan ve doku hasarı olmaksızın en az üç ay süren ağrıyı ifade eder. Kronik ağrı prevalansındaki belirgin artış, artmış ortalama yaşam süresi ile ilişkilidir (7).

Kronik ağrı nöropatik ve nosiseptif olmak üzere iki ana tipe ayrılabilir. Nöropatik ağrıda hasarlı sinir uçları beyin ve medulla spinalise spontan ağrı sinyalleri gönderir (8). Nosiseptif ağrıda ise uyarılmış ağrı reseptörleri travma sonrası iyileştikten sonra bile beyne anormal sinyaller göndermeye devam eder (9).

Disk herniasyonu gibi bazı nöropatik ağrılar cerrahi yöntemle tedavi edilebilir ancak hastalar hem cerrahinin hem de anestezinin operasyon sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlarıyla karşı karşıya kalabilirler. Sinir basısı gibi acil ya da kesin cerrahi girişim gerektiren durumlar ekarte edildikten sonra kök hücre tedavisi düşünülebilir.

AĞRI TEDAVİSİNDE KÖK HÜCRE

Son yıllarda tedaviye yanıt vermeyen nöropatik ağrı, şiddetli osteoartrit ve kas-iskelet sistemi ağrıları için kök hücre tedavisi alternatif bir yaklaşım olarak uygulamaya girmiştir. Kök hücre tedavisi, dejeneratif eklem hastalıkları, nöropatik ağrı, tedaviye yanıtız kas-iskelet ağrıları, intervertebral disk hastalığı dahil olmak üzere birçok hastalıkta kullanılmış ve etkili bulunmuştur (5).

Kök hücre tedavisinin hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli etki ediyor olması ciddi bir avantajdır. Tek bir uygulama sonrası 90 güne kadar sürebilen antiallodinik ve antihiperaljezik etki, kök hücre tedavisini alternatiflerinin önüne geçirmektedir (10).

NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı (NA) The International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından somatosensöriyel sistemi etkileyen hastalığın sonucunda meydana gelen ağrı olarak tanımlanmıştır (11). NA kronik ağrı hastalarının %20-25 ini oluştururken prevalansının %3-17 olduğu tahmin edilmektedir (12). Kronik periferik nöropatiye örnek olarak trigeminal nevralsi, polinöropati, postherpetik nevralsi ve ağrılı radikülopati verilebilir. Kronik santral nöropatiye ise spinal kord hasarı kaynaklı ağrı, beyin hasarı sonrası oluşan ağrı, kronik inme sonrası gelişen ağrı ve multiple skleroz örnek verilebilir. NA etiyojisinde mekanik, metabolik, iskemik, inflamatuvar, nörotoksik, radyasyon hasarı ile ilişkili sebepler sayılabilir (13). Nörotrofik faktörlerin ve glial hücrelerin öncülük ettiği inflamatuvar süreç NA ge-

lişimi olasılığını arttırır (10). Beyin omurilik sıvısı analiz edilen NA hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 β ve IL-6 da artış görülmüşken, TNF- α düzeyinde değişim saptanmamıştır (14).

NA'nın klasik tedavisinde trisiklik antidepressanlar, seratonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, gabapentinler, opioid analjezikler kullanılan ilaç gruplarından bazılarıdır (15). Farmakolojik tedaviye dirençli vakalarda periferik sinir blokajı, epidural steroid enjeksiyonu, ganglion blokajı, intratekal morfin enjeksiyonu, periferik ve merkezi sinir stimülasyonları gibi girişimsel tedavilerin yanında masaj ve ultrason gibi fizik tedavi yöntemleri ve psikolojik terapiler uygulanmaktadır (15).

İnsan MKH'lerinin nörotrofik, nöroprotektif ve rejeneratif etkiye sahip anti-nöroinflamatuvar sitokinler salgıladığı bilinmektedir. Nörotrofik faktörler hem sinir hücrelerini inflamatuvar sitokinlerden korur, hem de hasarlı sinirin rejenerasyonuna yardımcı olur (16,17). MKH'ler IL1- β veya TNF- α gibi T hücrelerinde inflamatuvar sitokin salgılanmasını azaltarak inflamasyon hasarını azaltır (18).

Klasik tedavide uygulanan yöntemlerin yanında kök hücre naklinin kullanıldığı yeni tedavi yöntemleri yalnızca palyasyon yapmakla kalmayıp sinir sistemini onarıcı etki de göstermektedir. Siyatik sinir hasarı, diyabetik nöropati ve medulla spinalis yaralanması gibi bozukluklar sonucu gelişen NA'da kök hücre tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir (19).

DIYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati (DN), diyabetes mellituslu (DM) hastaların periferik sinirlerindeki işlev bozukluğu sonrası ortaya çıkan semptomlara verilen isimdir. DN, DM hastalarının %30-50 sinde görülür ve DM'nin en sık görülen komplikasyonudur (20). Patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte son zamanlarda lokal büyüme faktörlerinin eksikliğine sekonder olduğu, interlökin ve kemokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (21).

MKH'ler hücresel düzeyde nöroprotektif etki ettikleri de bilinmekle birlikte asıl etkilerini daha çok parakrin aktivite ile gösterirler. Kemik iliği kaynaklı MKH'ler multipotent olmaları, antiinflamatuvar sitokinleri, angiogenezi uyaran faktörlerin ve nörotrofik faktörlerin salınmasını sağlamaları sebebiyle DN için umut verici bir tedavi olarak uygulanmaktadır (22,23). Vasküler endotelial büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü yanında hasarlı bölgeye lökosit göçünü azaltan anti inflamatuvar sitokinleri de üretir (24).

TRİGEMİNAL NEVRALJİ

Trigeminal nevralsi (TN) trigemial sinirin innerve ettiği alanda meydana gelen, paroksizmal, iğneleme ile bıçak ile kesme arasında değişen ağrı şiddetine sahip bir nevralsi türüdür. Sađ tarafta daha sık görölmekle birlikte yıllık insidansı 100.000'de 12.6'dır (25). Klasik tedavide trisiklik antidepressanlar, antikonvülzanlar ve opioidler kullanılır. Sitokin aracılı antiinflamatuvar etkilerinden dolayı MKH'ler, TN'nin inflamasyondan kaynaklanan ağrısı üzerinde etkili bulunmuştur (26).

Yapılan bir hayvan deneyinde MKH kullanımının sinir dokusunda IL-1b proinflamatuvar sitokinin azalmasına, bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeylerinin artmasına neden olduğu ve mekanik allodinide kayda değer bir azalma olduğu gözlenmiştir (27).

KÖK HÜCRE TEDAVİSİNİN DEZAVANTAJLARI

Mezenkimal kök hücreler, hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilebilir. Tekrarlayan kültürlerde ise hücrelerin tedavi edici etkisinde azalma olabileceği gösterilmiştir (28). Hatta bu hücreler kromozomal hasar ve malign transformasyon sebebi ile tümörojenik hale gelebilir (29). Bir başka çalışmada ise hayvanlarda tümör oluşumundaki artışın, kök hücrelerin tümör hücrelerinde doğrudan transformasyon yapmasından ziyade immünsupresif etkilerinden kaynaklandığı bulunmuştur (30).

Kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar çoğunlukla hayvan deneyi ve laboratuvar çalışması olmakla birlikte mevcut sonuçlar kök hücre tedavisinin güncel tedavi seçenekleri arasına girmesini sağlamıştır. Kronik ağrı gibi sık görölen, toplum sağlığı ve sağlık harcamalarını olumsuz etkileyen hastalık grubunda kök hücre çalışmalarının ve uygulamalarının artması gerektiği kanaatindeyim.

KAYNAKLAR

1. Mao Q, Nguyen PD, Shanti RM, et al. 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.
2. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2004;22(7):1338-45.
3. Bieback K, Kern S, Klüter H, et al. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2004;22(4):625-34.
4. Padda J, Khalid K, Zubair U, et al. Stem Cell Therapy and Its Significance in Pain Management. *Cureus*. 2021;13(8):e17258.
5. Han YH, Kim KH, Abdi S, et al. Stem cell therapy in pain medicine. *Korean J Pain*. 2019;32(4):245-55.
6. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells*. 2014;6(5):526-39.

7. Joshi HP, Jo H-J, Kim Y-H, et al. Stem Cell Therapy for Modulating Neuroinflammation in Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4853.
8. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):16-25.
9. Garland EL. Pain Processing in the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. *Prim Care.* 2012;39(3):561-71.
10. Siniscalco D, Giordano C, Galderisi U, et al. Long-Lasting Effects of Human Mesenchymal Stem Cell Systemic Administration on Pain-Like Behaviors, Cellular, and Biomolecular Modifications in Neuropathic Mice. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:79.
11. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):29-42.
12. Varshney V, Osborn J, Chaturvedi R, et al. Advances in the interventional management of neuropathic pain. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):187.
13. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm Vienna Austria.* 2020;127(4):589-624.
14. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, et al. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain.* 2005;116(3):213-9.
15. Szok D, Tajti J, Nyári A, et al. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol.* 2019;2019:8685954.
16. Ossipov MH. Growth factors and neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(3):185-92.
17. Meirelles L da S, Fontes AM, Covas DT, et al. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(5-6):419-27.
18. Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res Ther.* 2010;1(1):2.
19. Vadivelu S, Willsey M, Curry DJ, et al. Potential role of stem cells for neuropathic pain disorders. *Neurosurg Focus.* 2013;35(3):E11.
20. Liu W, Yu F, Zhou Z, et al. Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells for Treating Diabetic Neuropathy in Metabolic Syndrome. *BioMed Res Int.* 2017;2017:8945310.
21. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep.* 2016;16(3):29.
22. Kim H, Park J, Choi YJ, et al. Bone marrow mononuclear cells have neurovascular tropism and improve diabetic neuropathy. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2009;27(7):1686-96.
23. Han JW, Sin MY, Yoon Y-S. Cell therapy for diabetic neuropathy using adult stem or progenitor cells. *Diabetes Metab J.* 2013;37(2):91-105.
24. Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2012;20(1):14-20.
25. Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, et al. Incidence of facial pain in the general population. *Pain.* 2009;147(1-3):122-7.
26. Vickers ER, Karsten E, Flood J, et al. A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. *J Pain Res.* 2014;7:255-63.
27. Sacerdote P, Niada S, Franchi S, et al. Systemic administration of human adipose-derived stem cells reverts nociceptive hypersensitivity in an experimental model of neuropathy. *Stem Cells Dev.* 2013;22(8):1252-63.
28. Sarugaser R, Hanoun L, Keating A, et al. Human mesenchymal stem cells self-renew and differentiate according to a deterministic hierarchy. *PloS One.* 2009;4(8):e6498.
29. Rubio D, Garcia S, Paz MF, et al. Molecular characterization of spontaneous mesenchymal stem cell transformation. *PloS One.* 2008;3(1):e1398.
30. Djouad F, Plerce P, Bony C, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood.* 2003;102(10):3837-44.