



BÖLÜM 48

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA REJENERATİF TEDAVİ

Miraç KARAĞAÇ¹

GİRİŞ

Dünya çapında erişkinlerde en önde gelen ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). KVH, küresel ölümlerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve bu da onları dünya çapında önde gelen ölüm nedeni yapar. Ülkemiz ise genç bir nüfusa sahip olmasına rağmen HAPPY adlı ulusal kalp yetmezliği(KY) çalışmasında KY prevalansının batı toplumlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde halen 800.000 KY hastası olduğu tahmin edilirken bu hastaların %10'u ileri derecede KY nedeniyle tedavi görmektedir. İleri derecede KY' si olan hastalarda 1 yıllık yaşam beklentisi ise %50 düzeylerinin altındadır. 2030 yılında kalp yetmezliği nedeniyle 23,6 milyon kardiyovasküler ölümün olacağı ön görülmektedir (1-8).

Koroner arter hastalığından kaynaklanan iskemik kalp hastalığı, kalp hastalığının en yaygın şeklidir ve sıklıkla kalp yetmezliğine yol açar. Skar dokusu ile ilişkili histolojik hasar ve geri dönüşümsüz kardiyomiyosit kaybı, sonunda sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliğine yol açar ve malign ventriküler aritmilere zemin hazırlar. Koroner arter hastalığına yönelik gelişen medi-

kal tedaviler, balon, stent teknolojileri ve koroner baypas greftlerine rağmen iskemik kalp hastalıklarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Reperfüzyon tedavisi sonuçlarını iyileştirmiş olsa da, akut miyokard enfarktüsü hala önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İskemi ve reperfüzyon nedeniyle geri dönüşü olmayan miyokardiyal hücre ölümü başladığında, skar dokusu sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya ve kontraktıl miyositlerin kaybı sonucu kalp kasında incelmeye, anevrizma oluşumu ve kasılma kusuru nedeniyle kalp yetmezliğine yol açar. (2)

Günümüze kadar kalp yetmezliğinde esas tedavi hedefi miyokarttaki hasarın ilerlemesinin önlenmesi, kalp yetmezliği nedenlerinin önlenmesi, semptomların düzeltilmesi, hastane yatışlarının azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması, komplikasyonların önlenmesi ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm oranlarının azaltılması olmuştur. Kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde medikal, cerrahi, cihaz temelli ve kalp nakli gibi yöntemlere başvurulmasına rağmen, bu tedavilerin esas altta yatan patolojiyi düzeltmemesi ve kaybolan fonksiyonları yerine getirememesi nedeniyle rejeneratif bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç vardır (3). Bu ihtiyaç nedeniyle son yirmi yılda

¹ Arş. Gör. Dr., İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji BD, miraç.karaagac44@gmail.com



hücre uygulaması sonrası vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunda artışla anjiyogenezin uyarıldığı tespit edilmiştir.(51)

SONUÇ

Uzun yıllar kalp dokusunda kök hücrelerin olduğu kabul görmemiş ve üzerinde çalışılmamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kalp dokusunda kök hücrelerin yer aldığı ve ihtiyaç duyulduğunda fonksiyonel hale geldiği gösterilmiştir. Buna rağmen kalp dokusunda meydana gelen hasar sonrası bu hücreler hasarlı dokularda yeterli rejenerasyon sağlayamamaktadır. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda kök hücre tedavi yöntemlerinin başarılı olduğunu göstermiştir. Yapılacak çalışmalarla uygulanacak kök hücrelerin dozunun, uygulanacağı zamanın ve implante edileceği en uygun yolun tespit edilmesi gerekmektedir. Ayrıca yapılan işlemin güvenliği ve işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonların tespiti de önemlidir. Sonuç olarak kardiyovasküler hastalıklarda günümüzde uygulanmakta olan tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif olarak veya eş zamanlı kardiyak rejeneratif tedavinin de kullanılabileceği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

- Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012;40(4): 298-308.
- GARBERN, Jessica C.; ESCALANTE, Gabriela O.; LEE, Richard T. Pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for treatment of cardiomyopathic damage: current concepts and future directions. *Trends in cardiovascular medicine*, 2021, 31.2: 85-90.
- WERNLY, Bernhard, et al. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20.6: 1420.
- Leiden JM. Principles of cardiovascular molecular biology and genetics. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart Disease; Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th edition, Pennsylvania: WB Saunders;2001.p.1955-76
- Ates U. Kök hücreyi tanıyalım. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1(1):19-28
- Güneysu,E.,Atay , M. (2019).Kardiyovasküler Hastalıklarda Rejeneratif Tedavi. Kaygın, M. E.,Erkut,B. Kalp Damar Cerrahisinde Güncel Yaklaşımlar içinde (s. 749-759).Ankara: Akademisyen Kitabevi
- WANG, Zi, et al. Regenerative therapy for cardiomyopathies. *Journal of cardiovascular translational research*, 2018, 11.5: 357-365.
- Deniz GÇ, Durdu S, Akar AR. Kök Hücre Tedavileri. *Cardiovasc Surg-Special Topics* 2015;7(1):18-23
- Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Br J Haematol* 2003;122:877-91.
- OKITA, Keisuke; ICHISAKA, Tomoko; YAMANAKA, Shinya. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *nature*, 2007, 448.7151: 313-317.
- Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. *Mol Aspects Med* 2001;22:149-64.
- Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev* 2006;27:208-19.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-6.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kitzner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.
- Chen ZX, Chang M, Peng YL, Zhao L, Zhan YR, Wang LJ, et al. Osteogenic growth peptide C-ter-



- minal pentapeptide [OGP(10-14)] acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Regul Pept* 2007;142:16-23.
18. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Lab* 2007;53:81-4.
 19. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
 20. Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Korean J Intern Med* 2013; 28:387-402.
 21. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol* 2012;5:19.
 22. Shen, H., Wang, Y., Zhang, Z., Yang, J., Hu, S., & Shen, Z. Mesenchymal stem cells for cardiac regenerative therapy: optimization of cell differentiation strategy. *Stem Cells International*, 2015, 524756.
 23. Strauer, B. E., Brehm, M., Zeus, T., Gattermann, N., Hernandez, A., Sorg, R. V., et al. [Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2001. 126(34-35), 932-938.
 24. Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., Haberbosch, W., Hambrecht, R., Holschermann, H., et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2006. 355(12), 1210-1221.
 25. Shiba, Y., Fernandes, S., Zhu, W. Z., Filice, D., Muskheli, V., Kim, J., et al. Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature*, 2012. 489(7415), 322-325.
 26. Bolli, R., Chugh, A. R., D'Amario, D., Loughran, J. H., Stoddard, M. F., Ikram, S., et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2011. 378(9806), 1847-1857.
 27. Kawamura, M., Miyagawa, S., Fukushima, S., Saito, A., Miki, K., Ito, E., et al. (2013). Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation*, 128(11 Suppl 1), S87-S94.
 28. Tang, Y. L., Zhu, W., Cheng, M., Chen, L., Zhang, J., Sun, T., et al. (2009). Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circulation Research*, 104(10), 1209-1216.
 29. Afzal, M. R., Samanta, A., Shah, Z. I., Jeevanantham, V., Abdel-Latif, A., Zuba-Surma, E. K., et al. (2015). Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials. *Circulation Research*, 117(6), 558-575.
 30. Karantalis, V., Suncion-Loescher, V. Y., Bagno, L., Golpanian, S., Wolf, A., Sanina, C., et al. Synergistic effects of combined cell therapy for chronic ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. 66(18), 1990-1999.
 31. Avolio, E., Meloni, M., Spencer, H. L., Riu, F., Katare, R., Mangialardi, G., et al. Combined intramyocardial delivery of human pericytes and cardiac stem cells additively improves the healing of mouse infarcted hearts through stimulation of vascular and muscular repair. *Circulation Research*, 2015. 116(10), e81-e94.
 32. Quijada, P., Salunga, H. T., Hariharan, N., Cubillo, J. D., El-Sayed, F. G., Moshref, M., et al. Cardiac stem cell hybrids enhance myocardial repair. *Circulation Research*, 2015. 117(8), 695-706.
 33. Nir, S. G., David, R., Zaruba, M., Franz, W. M., & Itskovitz-Eldor, J. Human embryonic stem cells for cardiovascular repair. *Cardiovascular Research*, 2003. 58(2), 313-323.
 34. Wong, S. S., & Bernstein, H. S. Cardiac regeneration using human embryonic stem cells: producing cells for future therapy. *Regenerative Medicine*, 2010. 5(5), 763-775.
 35. Rajasingh, J., Thangavel, J., Siddiqui, M. R., Gomes, I., Gao, X. P., Kishore, R., et al. Improvement of cardiac function in mouse myocardial infarction after transplantation of epigenetically-modified bone marrow progenitor cells. *PLoS One*, 2011. 6(7), e22550.
 36. Rajasingh, J., Bord, E., Hamada, H., Lambers, E., Qin, G., Losordo, D.W., et al. STAT3-dependent mouse embryonic stem cell differentiation into cardiomyocytes: analysis of molecular signaling and therapeutic efficacy of cardiomyocyte pre-committed mES transplantation in a mouse model of myocardial infarction. *Circulation Research*, 2007. 101(9), 910-918.



37. Kawamura, M., Miyagawa, S., Miki, K., Saito, A., Fukushima, S., Higuchi, T., et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation*, 2012. 126(11 Suppl 1), S29–S37.
38. Traverse, J. H., Henry, T. D., Pepine, C. J., Willerson, J. T., Zhao, D. X., Ellis, S. G., et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2012. 308(22), 2380–2389.
39. Strauer, B. E., Brehm, M., Zeus, T., Kostering, M., Hernandez, A., Sorg, R. V., et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002. 106(15), 1913–1918.
40. Manginas, A., Goussetis, E., Koutelou, M., Karatasakis, G., Peristeri, I., Theodorakos, A., et al. Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133(+) and CD133(-) CD34(+) cell therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 2007. 69(6), 773–781.
41. Tang, Y. L., Zhu, W., Cheng, M., Chen, L., Zhang, J., Sun, T., et al. (2009). Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circulation Research*, 104(10), 1209–1216.
42. Wang, Z., Wang, L., Su, X., Pu, J., Jiang, M., & He, B. (2017). Rational transplant timing and dose of mesenchymal stromal cells in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 21.
43. Wei, X., Yang, X., Han, Z. P., Qu, F. F., Shao, L., & Shi, Y. F. (2013). Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(6), 747–754.
44. Noiseux, N., Gnecci, M., Lopez-Ilasaca, M., Zhang, L., Solomon, S. D., Deb, A., et al. (2006). Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 14(6), 840–850.
45. Gnecci, M., Zhang, Z., Ni, A., & Dzau, V. J. (2008). Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circulation Research*, 103(11), 1204–1219.
46. Khan, M., Nickoloff, E., Abramova, T., Johnson, J., Verma, S. K., Krishnamurthy, P., et al. (2015). Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circulation Research*, 117(1), 52–64.
47. Narita, T., & Suzuki, K. (2015). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*, 20(1), 53–68.
48. Grieve, S. M., Bhindi, R., Seow, J., Doyle, A., Turner, A. J., Tomka, J., et al. (2010). Microvascular obstruction by intracoronary delivery of mesenchymal stem cells and quantification of resulting myocardial infarction by cardiac magnetic resonance. *Circulation Heart Failure*, 3(3), e5–e6.
49. Bilgin AU, Karaselek MA, Demircioğlu S. Kalp hastalıklarında mezenkimal kök hücre etki mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2015;(8):13-9
50. Serruys PW: Myoblast transplantation may have CV benefits. *Today in Cardiology* 2002;5:32-3
51. Halkos ME, Zhao ZQ, Kerendi F, Wang NP, Jiang R, Schmarkey LS et al. Intravenous infusion mesenchymal stem cells enhances regional perfusion and improves ventricular function in a porcine model of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2008;103(6):525-36