

BÖLÜM 18

YARA TEDAVİSİNDE KÖK HÜCRE VE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİLERİ

A. Çağrı UYSAL ¹

Burak ÖZKAN ²

GİRİŞ

Vücudun dış etkenlere karşı koruyucu bariyeri olan deride meydana gelen anatomik ve fonksiyonel bütünlük kaybı sonucu yara meydana gelir. Homeostazın sağlanması için yara iyileşmesi sürecinin başlatılması vücudun temel görevlerinden biridir. İnflamasyon, proliferasyon ve remodelling temel basamaklarını oluşturduğu birbiri içine geçmiş birçok mekanizmanın olduğu yara iyileşme sürecinde 4-6 hafta içerisinde kapanan veya küçülen yaralara akut yaralar gelir ¹. Yara iyileşme basamaklarında inflamasyon fazının uzaması, yetersiz vaskülarizasyon, enfeksiyon veya düzenleyici büyüme faktör, sitokinlerde yetersizlik durumunda yara 4-6 hafta içerisinde kapanmaz ve akut yaralar kronik yaralara dönüşür ².

Kronik yaraların tedavisinde büyüme faktörlerinin önemi fark edildikten sonra büyüme faktörlerinin salınmasını sağlayan hücrelerin çoğaltılması ve kullanılmasını sağlayan hücresel tedaviler birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Birçok farklı olgun hücreye dönüşme potansiyeli olan kök hücrelerin, hücresel tedaviler içindeki yeri geçen gün önem kazanmaktadır.

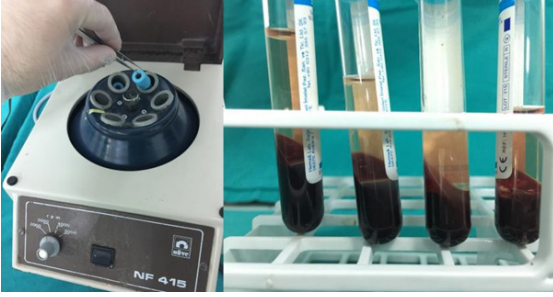
Yara iyileşmesinde gerekli hücreler değişiminin yanında salgıladıkları büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla etkileri olan kök hücreler bu bölümde anlatılacaktır.

Kök Hücre Tanımı

Kök hücre, uygun sinyal ortaya çıkana kadar farklılaşmamış; farklı hücre tiplerine dönüşme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip olan hücrelerdir ³. Özelleşmemiş ya da farklılaşarak özel işlevler kazanmamış, ana hücrelerdir. Vücutta buldukları yere göre veya farklılaşma potansiyellerine göre sınıflandırılabilirler. Kendini yenileme, farklılaşma ve klon oluşturabilme yeteneği kök hücre tanımını oluştururken kullanılan en önemli kök hücre özellikleridir. Zigot ilk tutipotent kök hücre olup bölünerek blastokisti meydana getirmektedir. Blastokistte bulunan hücreler çoğalarak ve farklılaşarak embriyoyu ve eklerini oluşturur. Blastokist iç hücre kitlesinde (İHK) yer alan 256 adet hücreye embriyonik kök hücre (EKH) adı verilir ve bu hücreler embriyonun tamamını oluşturabilirler (tutipotent). Embriyo gelişimi ile fetal dönemden sonra EKH bulunmamaktadır. Onun yerine yağ dokusu, kemik iliği gibi

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., cagriuyosal@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., drburakozkan@gmail.com



Resim 2. Sol: Sodyum sitratlı tüp içerisindeki kanların santrifüj cihazına yerleştirilmesi. Sağ: Kanın şekilli elemanlarının ayrılmasından sonra plazma altında görülen trombosit zengin beyaz renkli tabaka plazma ile TZP olarak enjektöre alınır.

Klinik ve deneysel uygulamalarda, yukarıda tarif edilen TZP eldesinde sodyum sitrat ile aktivasyonu engellenen trombositlerin, yara bölgesine enjekte edilerek aktifleşmesi sağlanır³⁸. Aktifleşen trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler kronik yaranın etkin yara haline gelmesi için etkin bir yöntemdir. Trombositlerin yarılanma ömrünün çok kısa olduğu ve enjeksiyon sonrası çevreye yayılan büyüme hormon ve sitokinlerin de etkinliklerinin çok da güçlü olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir³⁹. Yara iyileşmesinde faydalı olduğu ancak tüm kronik yaralarda yeterince etkili olmadığı bilinmektedir. TZP içerisindeki büyüme hormonları ve sitokinler aynı anda ortama dâhil oldukları için enjekte edilen ortamdaki harmoniyi sağlayamaz. Destekleyici tedavi olarak düşünülmesinde fayda vardır. Ek olarak TZP nin kalsiyum ile jelleştirilerek taşıyıcı olarak kullanıldığı durumlar da mevcuttur. Jel hali stabil bir yapı olmadığı için enjeksiyon daha fazla tercih edilen yöntemdir. Jel veya akışkan halinde içerisine kök hücre veya yara iyileşmesinde faydalı olduğu düşünülen maddeler eklenerek, bu madde ve hücrelerin etkinliğinin artırılmasında faydalıdır⁴⁷.

TZP lerde kök hücrelerde gibi ortamdaki var olan hücreler üzerinden etkinlik gösterirler. İskemik bir ortama transplantasyonu yeni vasküler yapıların oluşmasına yardım edecektir. TZP

verilen ortamdaki durumu mucizevi bir şekilde düzelmemektedir. Bilakis, ortamın durumunu daha da pekiştirebilir. Örneğin, hipertrofik skar veya keloid olan bir yara veya ortama enjeksiyonu skar dokusunu arttıracaktır.⁴¹

SONUÇ

Otokrin ve parakrin etkileri sayesinde yara iyileşmesinde ilerlemesi durmuş fazlar üzerine etki etme özelliği ile erişkin kök hücrelerin veya stromal vasküler fraksiyonun, medikolegal sorunlar aşıldığı takdirde klinik uygulamada yaygınlaşması faydalı olacaktır. Daha detaylı klinik çalışmalar, kanun ve kurallar dahilinde yapılacak uygulamalar, mezenkimal kök hücrelerin umut tacirliği statüsünden, gerekli durumlarda gerektiği kadar kullanılan standart tedaviler arasındaki yerini almasını kolaylaştıracaktır. Hazırlanması daha kolay, kanuni herhangi bir sıkıntısı olmaksızın rahatlıkla kullanılabilen TZP, kronik yara iyileşmesinde destekleyici tedavi olarak kullanılmaya devam edebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
2. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al.: Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130:489-493.
3. Can A. A Concise Review on the Classification and Nomenclature of Stem Cells. *Turkish Journal of Haematology : Official Journal of Turkish Society of Haematology*. 2008;25:57-59.
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998 ;282(5391):1145-1147.
5. Brivanlou AH, Gage FH, Jaenisch R, et al. Stem Cells: Enhanced: Setting Standards for Human Embryonic Stem Cells. *Science*. 2003;300:913-916.
6. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997;385:810-813.
7. Jiao J, Chen DF. Induction of Neurogenesis in Non-conventional Neurogenic Regions of the Adult Central Nervous System by Niche Astrocyte-Produced

- Signals. *Stem Cells*. 2008;26:1221–1230.
8. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126:663–676.
 9. Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(3):183–193.
 10. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later: For Cardiac Applications. *Circ Res*. 2017;120(12):1958–1968
 11. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In Search of the In Vivo Identity of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*. 2008a;26:2287–2299.
 12. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963;197:452–454.
 13. Can A. Kök hücrelerin genel özellikleri, embriyonik ve yetişkin kök hücrelere genel bakış. *Hematolog* 2014;4:238–254.
 14. Phinney DG, Prockop DJ. Concise Review: Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells: The State of Transdifferentiation and Modes of Tissue Repair—Current Views. *Stem Cells*. 2007;25:2896–2902.
 15. Taupin P. Therapeutic potential of adult neural stem cells. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 2006;1:299–303.
 16. Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2001;32:1005–11
 17. Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. *Hum Gene Ther*. 2010;21(9):1045–1056
 18. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–28.
 19. Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YD, Hicok K, du Laney T, Sen A, Willingmyre GD, Gimble JM. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy*. 2004;6(1):7–14
 20. Oberbauer E, Steffenhagen C, Wurzer C, Gabriel C, Redl H, Wolbank S. Enzymatic and non-enzymatic isolation systems for adipose tissue-derived cells: current state of the art. *Cell Regen*. 2015;30:4–7
 21. Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, Tran DK, Thanh VV, Quang TL, Truong DT, Pham VH, Ngoc VTN, Chu-Dinh T, Kushekhar K. An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):708.
 22. Ferrin I, Belouqui I, Zabaleta L, Salcedo JM, Trigueros C, Martin AG. Isolation, Culture, and Expansion of Mesenchymal Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2017;1590:177–190
 23. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170–179.
 24. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180–188.
 25. Baer PC, Brzoska M, Geiger H. Epithelial differentiation of human adipose-derived stem cells. *Methods Mol Biol*. 2011;702:289–298.
 26. Uysal CA, Tobita M, Hyakusoku H, Mizuno H. The Effect of Bone-Marrow-Derived Stem Cells and Adipose-Derived Stem Cells on Wound Contraction and Epithelization. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Jun 1;3(6):405–413
 27. Tobita M, Uysal CA, Guo X, Hyakusoku H, Mizuno H. “Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model” *Cytotherapy (ISI)*, 1517–26, 2013
 28. Uysal AC, M. Tobita, H. Hyakusoku, H. Mizuno, “Adipose-derived stem cells enhance primary tendon repair: biomechanical and immunohistochemical evaluation”, *J Plast Reconstr Aesthet Surg (ISI)*, 1712–9, 2012
 29. H. Mizuno, M. Tobita, A.C. Uysal, “Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine”, *Stem Cells (ISI)*, 804–10pp, 2012.
 30. H. Orbay, A.C. Uysal, H. Hyakusoku, H. Mizuno, “Differentiated and undifferentiated adipose-derived stem cells improve function in rats with peripheral nerve gaps”, *J Plast Reconstr Aesthet Surg (ISI)*, 657–64pp, 2012
 31. A.C.Uysal, H.Mizuno, M.Tobita, R.Ogawa, H. Hyakusoku, “The effect of adipose-derived stem cells on ischemia-reperfusion injury: immunohistochemical and ultrastructural evaluation.”, *Plast Reconstr Surg (ISI)*, 804–15 pp., 2009
 32. Karakaya E, Akdur A, Ok Atılgan A, Uysal AC, Ozturan Ozer HE, Yildirim S, Haberal M. Effect of Adipose-Derived Stem Cells on Colonic Anastomosis in Rats Immunosuppressed With Everolimus: An Experimental Study. *Exp Clin Transplant*. 2021 Sep;19(9):970–976.
 33. Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci*. 2007;16;80(6):559–565
 34. Lu F, Mizuno H, Uysal CA, Cai X, Ogawa R, Hyakusoku H. Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(1):50–58
 35. <https://shgm.saglik.gov.tr/TR,34788/201810-kok-hucre-calismalari-hakkinda-genelge.html>
 36. <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/15612/0/kok-hucre-calismalari-genelgepdf.pdf>

37. <https://turkok.saglik.gov.tr/TR,47959/kok-hucre-te-davisi-yapilan-hastaliklar.html>
38. Nejadnik H, Tseng J, Daldrup-Link H. Magnetic resonance imaging of stem cell- macrophage interactions with ferumoxytol and ferumoxytol-derived nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2019;11(4):e1552
39. Liu L, Tseng L, Ye Q, Wu YL, Bain DJ, Ho C. A New Method for Preparing Mesenchymal Stem Cells and Labeling with Ferumoxytol for Cell Tracking by MRI. *Sci Rep.* 2016;18;6:26271.
40. Castaneda RT, Khurana A, Khan R, Daldrup-Link HE. Labeling stem cells with ferumoxytol, an FDA-approved iron oxide nanoparticle. *J Vis Exp.* 2011;57:e3482.
41. Uysal CA, Ertas NM. Does Platelet-Rich Plasma Therapy Increase Pigmentation? *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):e793
42. Raja VS, Naudi EM. Platelet-rich fibrin: evolution of second-generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research.* 2008;19:42-46
43. Dhurat R, Shukesh MS. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:189-197
44. Arıkan F, Özçaka Ö, Bıçakçı N. Trombositten zengin plazma ve kemik grefti ile kombinasyonun dar kemik içi defektlerde başarısının karşılaştırılması. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2007;28:151-161
45. Knighton DR, Fiegel VD, Doucette M. et al. The use of topically applied platelet growth factors in chronic nonhealing wounds: A review. *Wounds* 1989; 1:71.
46. Ganio C, Tenewitz FE, Wilson R, et al. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J. Foot Ankle Surg.* 1993; 32:263.
47. Eyuboglu AA, Arpacı E, Albayati A, Uysal AC, Terzi A, Bozalioglu S, Turnaoglu H, Balcık C, Ozkan B, Ertas NM. The Effects of Adipose Derived Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma on Bone Healing of a Rat Model With Chronic Kidney Disease. *Ann Plast Surg.* 2020;85(3):316-323