

## 4. BÖLÜM

# PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Ergin ARSLANOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Periferik arter hastalığında temel patoloji endotel disfonksiyonudur. Periferik kandaki vasküler kök hücrelerin hasarlanan endotel hücrelerini tamir etme yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. Bu zamana kadar yapılan çalışmalar periferik arter hastalarında kök hücre tedavisinin bir umut ışığını olduğunu gösterse de daha yolun çok başında olduğumuzu söylemek doğru olacaktır (1).

### PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE KÖK HÜCRE

Periferik Arter Hastalığı (PAH) terim olarak koroner ve serebral arterler dışındaki orta ve geniş büyüklükteki damarların tıkaçıcı hastalığı olsa da klinik olarak alt ekstremitte patolojileri daha yaygındır. Periferik arter hastalığında tanısı için görüntüleme yöntemlerinde %50'den fazla darlık veya ayak bileği kol indeksinin <0,9 olması yeterlidir (2). PAH için en önemli risk faktörleri sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Periferik arter hastalarının yapılan çalışmalarda inme ve miyokard enfarktüsü riski 6 katmış olması bu hastaalrın motalitesinin 6 ay içinde %20 olması ne kadar hassas ve riskli bir hasta grubu olduğunu bize göstermiştir (3).

PAH olan hastaların yerleşimi ve darlık derecesine bağlı olarak bazılarında istirahat sırasında ağrı olurken bazılarında istirahat halinde kan akımı normaldir ve semptom olmaz. Egzersiz sırasında tıkaçıcı lezyonlar o bölgenin kaslarına yeterli akımına izin vermediğinden kasların metabolik ihtiyacı karşılan-

<sup>1</sup> Operatif Doktor, SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
erginarslanoglu@gmail.com

kullanılabilir, ancak bu hücre türleri sınırlı terapötik etkiye sahip olabilir (30).

Erişkin kök hücrelerin hastadan toplandığı için immün yanıtı yol açmazlar. Ancak, pek çok dejeneratif hastalığın altında yatan mekanizmaların tam olarak bilmediği için, benzer defektlerin kök hücrelerde veya onlardan gelişen diğer hücre gruplarında da bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

Periferik arter hastalığı olan hastalarda hücrelerin intramüsküler verilmesi minimal invazivdir ve gerçekleştirilmesi kolaydır ancak nakledilen hücrelerin vaskülarite gelişimi daha kolay erişimi için, kas içi enjeksiyonlar yerine femoral artere veya iliya artere sistemik uygulama kullanılabilir. Biyoimmünesans görüntüleme, hücre sağ kalımının yüksek verimli ve invazif olmayan takibini gerçekleştirme avantajını sunar. Lazer Doppler kan perfüzyonu veya neovaskülarizasyonun histolojik analizi gibi fonksiyonel analizlerle birleştirildiğinde, bu teknikler birlikte araştırmacıların hücre transplantasyonunun periferik arter iskemisinin iyileşmesi üzerindeki terapötik etkisini değerlendirmesine izin verebilir (31).

## SONUÇ

Kök hücreler ciddi bir yenilenme, bölünme ve aldığı sinyallere göre dönüşme potansiyeline sahip olsada bu basamaklar ve etikileyen faktörler hala tam aydınlatılmamıştır. Kök hücre tedavisi periferik arter hastalığının tedavisinde rutin kullanımda olmasa da revaskülarizasyon şansı olmayan hastalara bir şans vermektedir ve yüz gülürücü sonuçları olmaktadır. Her ne kadar gelişen teknoloji ve yenilikler ile beraber kök hücre tedavisinde atılım yaratsa da vasküler hastalıklarda kullanımı maalesef hala sınırlıdır. Kök hücre tedavisinin rutin klinik kullanıma girmesi ve mevcut revaskülarizasyon modalitelerinin yerini alması için belli bir süreye ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Inampudi C, Akintoye E, Ando T, Briasoulis A. Angiogenesis in peripheral arterial disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:60-7.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1317-24. doi: 10.1001/jama.286.11.1317. PMID: 11560536.
3. Hackam DG. Cardiovascular risk prevention in peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2005;41:1070-3.
4. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl):2S-41S

5. Selvin E, Watanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR: HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006, 29:877-882.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004, 141:421-431.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG: InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007, 45 Suppl S:S5-67.
8. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9331):427-35.
9. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(7):3422-7. [Crossref] [PubMed]
10. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9331):427-35.
11. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal Stem Cells. *Science* 1999;284:143-147.
12. Atonui R., Chiu RCJ.: Concise Review: Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: update, controversies and unknowns. *Stem Cell Trans. Med* 2012, 1:200-205
13. Li Q, Yao D, Ma J, Zhu J, Xu X, Ren Y, Ding X, Mao X: Transplantation of MSCs in combination with netrin-1 improves neovascularization in a rat model of hind limb ischemia. *J Surg Res* 2011, 166:162-169.
14. Iwashima S, Ozaki T, Maruyama S, Saka Y, Kobori M, Omae K, Yamaguchi H, Niimi T, Toriyama K, Kamei Y, Torii S, Murohara T, Yuzawa Y, Kitagawa Y, Matsuo S: Novel culture system of mesenchymal stromal cells from human subcutaneous adipose tissue. *Stem Cells Dev* 2009, 18:533-543.
15. Cho HH, Kim YJ, Kim JT, Song JS, Shin KK, Bae YC, Jung JS: The role of chemokines in proangiogenic action induced by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in the murine model of hindlimb ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2009, 24:511-518
16. Moon MH, Kim SY, Kim YJ, Kim SJ, Lee JB, Bae YC, Sung SM, Jung JS: Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve postnatal neovascularization in a mouse model of hindlimb ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2006, 17:279-290. 75. Bhang SH, Cho SW, La WG, Lee TJ, Yang HS, Sun AY, Baek SH, Rhie JW, Kim BS: Angiogenesis in ischemic tissue produced by spheroid grafting of human adipose-derived stromal cells. *Biomaterials* 2011, 32:2734-2747.
17. Bhang SH, Cho SW, Lim JM, Kang JM, Lee TJ, Yang HS, Song YS, Park MH, Kim HS, Yoo KJ, Jang Y, Langer R, Anderson DG, Kim BS: Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficacy of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs. *Stem Cells* 2009, 27:1976-1986.
18. Xie B, Luo H, Zhang Y, Wang Q, Zhou C, Xu D. Autologous stem cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cells Int*. 2018;2018: 7528464
19. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesente-

- ric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
20. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9331):427-35.
  21. Teraa M, Sprengers RW, van der Graaf Y, Peters CE, Moll FL, Verhaar MC. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 2013;258(6):922-9
  22. Qadura M, Terenzi DC, Verma S, Al-Omran M, Hess DA. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies. *Stem Cells*. 2018;36(2):161-71.
  23. McCurry MK, Revell SM, Roy SC. Knowledge for the good of the individual and society: linking philosophy, disciplinary goals, theory, and practice. *Nurs Philos*. 2010;11(1):42-52.
  24. Levenberg, S., Golub, J.S., Amit, M., Itsakovitz-Eldor, J., & Langer, R. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 4391-6 (2002).
  25. Cao, F., Lin, S., Xie, X., Ray, P., Patel, M., Zhang, X., Drukker, M., Dylla, S.J., Connolly, A.J., Chen, X., Weissman, I.L., Gambhir, S.S., & Wu, J.C. In vivo visualization of embryonic stem cell survival, proliferation, and migration after cardiac delivery. *Circulation* 113, 1005-114 (2006).
  26. Nishishita T, Ouchi K, Zhang X, Inoue M, Inazawa T, Yoshiura K, Kuwabara K, Nakaoka T, Watanabe N, Igura K, Takahashi TA, Yamashita N: A potential proangiogenic cell therapy with human placenta-derived mesenchymal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 325:24-31.
  27. Bhang SH, Lee TJ, La WG, Kim DI, Kim BS: Delivery of fibroblast growth factor 2 enhances the viability of cord blood-derived mesenchymal stem cells transplanted to ischemic limbs. *J Biosci Bioeng* 2011, 111:584-589
  28. 1. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB Jr, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:2277-2286.
  29. Rosova I, Dao M, Capoccia B, Link D, Nolte JA: Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2008, 26:2173-2182.
  30. Rosova I, Link D, Nolte JA: shRNA-mediated decreases in c-Met levels affect the differentiation potential of human mesenchymal stem cells and reduce their capacity for tissue repair. *Tissue Eng Part A* 2010, 16:2627-2639.
  31. Nakagami H, Morishita R, Maeda K, Kikuchi Y, Ogihara T, Kaneda Y: Adipose tissue-derived stromal cells as a novel option for regenerative cell therapy. *J Atheroscler Thromb* 2006, 13:77-81.
  32. Zhang D, Li Y, Zhu T, Zhang F, Yang Z, Miao D: Zinc supplementation results in improved therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in a mouse ischemic limb model. *Cytherapy* 2011, 13:156-164.