

## SPİNAL KORD HASARINDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Canan TOSUN ÜSTÜN<sup>1</sup>Mutluay ARSLAN<sup>2</sup>

*“Travmatik spinal hasar karanlıktaki ani bir şimşek gibi büyük bir güçle vurur, hayatları sonsuza dek değiştirir. Hastalar için umudu ve fonksiyonelliği geri kazandıracak devrim niteliğinde tıbbi müdahalelere acil ihtiyaç vardır.”*

## GİRİŞ

Travmatik spinal hasar (TSH) medulla spinalisin motor, duyuşal ve otonomik işlevlerinde kaybın yanı sıra hastanın fiziksel ve psikolojik sağlığını da oldukça etkileyen yıkıcı bir durumdur.<sup>1</sup> Dünya genelinde TSH'ye bağılı ölüm ve morbidite sıklığının oldukça yüksek olması ile TSH'li hastaların karmaşık ve pahalı tıbbi destek ihtiyacı sağlık sistemleri için önemli bir yük oluşturmaktadır.

Trafik kazaları, düşmeler ve kendi kendine zarar verme gibi nedenler dünya genelinde en yaygın sebepler arasındadır.<sup>2,3</sup> Ülkeler arasında TSH'nin insidans ve prevalansında belirgin farklılıklar vardır; bu farklılıklar cinsiyete, yaralanma mekanizmasına ve lezyonun şiddetine göre değişebilir. Bildirilen insidans, yüksek gelirli ülkelerde 12.1 ila 57.8 vaka, düşük gelirli ülkelerde ise 12.7 ila 29.7 vaka arasında değişmektedir.<sup>2,4</sup> Dünya Sağlık Örgütü her yıl yaklaşık 250.000

– 500.000 arasında yeni vakanın görüldüğünü bildirmektedir.<sup>5</sup>

Omurilik yaralanmalarının başlıca nedenleri araç kazaları, düşmeler, şiddet, spor kazaları ve tıbbi/cerrahi komplikasyonlardır.<sup>5</sup> En sık servikal spinal segment seviyesinde yaralanma görülür.<sup>6</sup> TSH motor/duyuşal işlev bozukluğu, nöropatik ağrı, otonomik disrefleksi ve bağırsak/mesane disfonksiyonu gibi yaralanmanın seviyesine ve şiddetine bağılı olarak bir dizi nörolojik probleme yol açar.<sup>7</sup> Etkilenen bireylerde mortalite hızı yılda 750-1000 arasında değişmektedir. Sepsis, pnömoni ve diğer solunumsal problemler, renal yetmezlik etkilenen bireylerde ölümün en sık nedenlerindedir. TSH sonrası prognozu belirleyen en önemli etkenler motor, duyuşal ve otonomik defisitlerin şiddeti ve eşlik eden komorbiditelerin varlığıdır.<sup>3</sup> Hastaların yaşam kalitesini artırmak için çeşitli yöntemler deniyor olsa da TSH'de iyileşme oldukça sınırlıdır ve tedavide paralizinin düzeltilmesi önceliğini korumaktadır.<sup>8</sup>

Bir bireyin TSH sonrası fonksiyon kaybının boyutuna ilişkin standart klinik değerlendirmede genellikle Amerikan Omurilik Yaralanmaları Birliği'nin hasar skalası (American Spinal Injury Association impairment scale/AIS) kullanılır. AIS

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., drcananustun@hotmail.com, ORCID ID:0000-0002-5637-1148

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., mutluayarslan@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-6520-1810

Faz I/IIa açık etiketli ve randomize olmayan kontrollü bir başka çalışmada servikal TSH'lı hastalara insan kaynaklı NKH transplasyonu uygulanmıştır. Toplam 19 hastadan 17'sinde sensorimotor tam, 2'sinde ise motor tam ve duyu eksiklik saptanmıştır. NKH'ler fetal telensefalondan üretilmiş ve medulla spinalise nakledilmiştir. Kontrol grubuna servikal TSH'li 15 hasta dahil edilmiştir. Hücre naklinden 1 yıl sonra, kord hasarı, syrinks veya tümör oluşumu, nörolojik bozulma ve nöropatik ağrı veya spastisiteyi şiddetlendiren hiçbir kanıt rastlanmamıştır. NKH transplasyonu yapılan 19 hastanın 5'inde AIS skorları iyileşirken (2'sinde AIS A → C, 1'inde AIS A → B ve 2'sinde AIS B → D), kontrol grubunda sadece bir hastada iyileşme görülmüştür (AIS A → B). Transplantasyon grubundaki iyileşmeler arasında motor skorlarda artış, motor seviyelerde iyileşme ve elektrofizyolojik çalışmalara verilen yanıtlar yer almıştır. Bu nedenle, insan kaynaklı NKH'lerin servikal TSH'de nakli güvenli ve iyi tolere edildiği ve transplasyondan 1 yıl sonrasına kadar mütevazı nörolojik fayda sağladığı öne sürülmüştür.<sup>6</sup>

Levi ve arkadaşlarının intramedullar NKH tedavisinin güvenilirliğini değerlendirdikleri 17 servikal, 12 torasik TSH'li hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara intrameduller NKH tedavisi uygulanmıştır. Transplantasyondan sonraki ilk yılda, 12 torasik hastanın 4'ünde 4 ciddi advers olay ve 17 servikal hastanın 9'unda 15 ciddi advers olay görülmüştür. NKH'lerle veya manuel intramedüller enjeksiyonla ilgili herhangi bir güvenlik endişesi görülmemiştir. Servikal manyetik rezonans görüntüleri, nakledilen 17 hastanın 8'inde motor azalma veya ortaya çıkan nöropatik ağrı olmaksızın hafif artmış T2 sinyal değişikliği göstermiştir. Tüm T2 sinyal değişiklikleri nakilden 6 ila 12 ay sonra düzelmiştir.<sup>23</sup>

TSH tedavisinde hücre tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen NKH uygulanması için optimum bir protokol geliştirilmemiştir. Yousefifard ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde TSH transplasyonunun etkinliğinin temel olarak

yaralanma modeline, müdahale aşamasına, nakledilen hücre sayısına, immünoşüpresif kullanımına ve muhtemelen kök hücre kaynağına bağlı olduğu gösterilmiştir. NKH transplasyonu sonrası fonksiyonel iyileşmenin transeksiyon ve kontüzyon modellerinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, spinal yaralanmanın akut fazında NKH naklinin daha iyi fonksiyonel iyileşmeye sahip olduğu bulunmuştur. Daha yüksek dozların (>3 10<sup>6</sup> hücre/kg) transplasyon için optimum olduğu, ancak immünoşüpresif ajan uygulamasının motor fonksiyon iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.<sup>39</sup>

## SONUÇ

Travmatik spinal hasar ciddi bedensel engellilik, yaşam kalitesinde azalma ve mali yükler gibi çok yönlü sonuçlar doğuran bir durumdur. Bu travmatik deneyim hem bireysel hem de toplumsal düzeyde derin etkiler bırakmaktadır. Bilimsel ilerlemelerin sağladığı yeni perspektifler, bu zorlayıcı tabloya karşı umut ışığı yakmaktadır. Yaralanma sonrası erken dönemde yapılan etkili müdahaleler, “zaman omurgadır” kavramıyla sembolize edilen bir yaklaşımla, yaralanmanın neden olduğu tahribatı minimize etme ve rehabilitasyon potansiyelini optimize etme amacını taşır. Kök hücre tabanlı tedavi girişimleri, gelecekte önemli sonuçlar elde etme potansiyelini taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurol Clin.* May 2021;39(2):471-488.
2. Barbiellini Amidei C, Salmaso L, Bellio S, Saia M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study. *Spinal Cord.* Sep 2022;60(9):812-819.
3. Singh PL, Agarwal N, Barrese JC, Heary RF. Current therapeutic strategies for inflammation following traumatic spinal cord injury. *Neural Regen Res.* Aug 15 2012;7(23):1812-1821.
4. Golestani A, Shobeiri P, Sadeghi-Naini M, et al. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Developing Countries from 2009 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2022;56(4):219-239.

5. Khaing ZZ, Chen JY, Safarians G, et al. Clinical Trials Targeting Secondary Damage after Traumatic Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* Feb 14 2023;24(4).
6. Shin JC, Kim KN, Yoo J, et al. Clinical Trial of Human Fetal Brain-Derived Neural Stem/Progenitor Cell Transplantation in Patients with Traumatic Cervical Spinal Cord Injury. *Neural Plast.* 2015;2015:630932.
7. Lv B, Zhang X, Yuan J, et al. Biomaterial-supported MSC transplantation enhances cell-cell communication for spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther.* Jan 7 2021;12(1):36.
8. Huang L, Fu C, Xiong F, He C, Wei Q. Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Cell Transplant.* Jan-Dec 2021;30:963689721989266.
9. Dorrian RM, Berryman CF, Lauto A, Leonard AV. Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1095259.
10. Ackery A, Tator C, Krassioukov A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *J Neurotrauma.* Oct 2004;21(10):1355-1370.
11. Yip PK, Malaspina A. Spinal cord trauma and the molecular point of no return. *Mol Neurodegener.* Feb 8 2012;7:6.
12. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration. *Neurosurgery.* Mar 1 2017;80(3S):S9-S22.
13. Milich LM, Ryan CB, Lee JK. The origin, fate, and contribution of macrophages to spinal cord injury pathology. *Acta Neuropathol.* May 2019;137(5):785-797.
14. Park E, Velumian AA, Fehlings MG. The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma.* Jun 2004;21(6):754-774.
15. Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *J Neurotrauma.* Apr 2004;21(4):429-440.
16. Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci.* Oct 13 2020;21(20).
17. Orti-Casan N, Boerema AS, Kopke K, et al. The TNFR1 antagonist Atrosimab reduces neuronal loss, glial activation and memory deficits in an acute mouse model of neurodegeneration. *Sci Rep.* Jun 30 2023;13(1):10622.
18. Yang T, Dai Y, Chen G, Cui S. Dissecting the Dual Role of the Glial Scar and Scar-Forming Astrocytes in Spinal Cord Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:78.
19. Orr MB, Gensel JC. Spinal Cord Injury Scarring and Inflammation: Therapies Targeting Glial and Inflammatory Responses. *Neurotherapeutics.* Jul 2018;15(3):541-553.
20. Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med.* Nov 2017;40(6):665-675.
21. Khazaei M, Ahuja CS, Fehlings MG. Induced Pluripotent Stem Cells for Traumatic Spinal Cord Injury. *Front Cell Dev Biol.* 2016;4:152.
22. Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma.* Aug 2011;28(8):1611-1682.
23. Levi AD, Okonkwo DO, Park P, et al. Emerging Safety of Intramedullary Transplantation of Human Neural Stem Cells in Chronic Cervical and Thoracic Spinal Cord Injury. *Neurosurgery.* Apr 1 2018;82(4):562-575.
24. Gong Z, Xia K, Xu A, et al. Stem Cell Transplantation: A Promising Therapy for Spinal Cord Injury. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020;15(4):321-331.
25. Cui YF, Xu JC, Hargus G, Jakovcevski I, Schachner M, Bernreuther C. Embryonic stem cell-derived L1 overexpressing neural aggregates enhance recovery after spinal cord injury in mice. *PLoS One.* Mar 18 2011;6(3):e17126.
26. Salewski RP, Mitchell RA, Shen C, Fehlings MG. Transplantation of neural stem cells clonally derived from embryonic stem cells promotes recovery after murine spinal cord injury. *Stem Cells Dev.* Jan 1 2015;24(1):36-50.
27. Iwai H, Shimada H, Nishimura S, et al. Allogeneic Neural Stem/Progenitor Cells Derived From Embryonic Stem Cells Promote Functional Recovery After Transplantation Into Injured Spinal Cord of Nonhuman Primates. *Stem Cells Transl Med.* Jul 2015;4(7):708-719.
28. Rowland JW, Lee JJ, Salewski RP, Eftekharpour E, van der Kooy D, Fehlings MG. Generation of neural stem cells from embryonic stem cells using the default mechanism: in vitro and in vivo characterization. *Stem Cells Dev.* Nov 2011;20(11):1829-1845.
29. Shroff G. Human Embryonic Stem Cell Therapy in Chronic Spinal Cord Injury: A Retrospective Study. *Clin Transl Sci.* Jun 2016;9(3):168-175.
30. Amemori T, Ruzicka J, Romanyuk N, Jhanwar-Uniyal M, Sykova E, Jendelova P. Comparison of intraspinal and intrathecal implantation of induced pluripotent stem cell-derived neural precursors for the treatment of spinal cord injury in rats. *Stem Cell Res Ther.* Dec 22 2015;6:257.
31. Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, Janowski M. Mesenchymal Stem Cells for Neurological Disorders. *Adv Sci (Weinh).* Apr 2021;8(7):2002944.
32. Morita T, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. *Neuroscience.* Oct 29 2016;335:221-231.
33. Matsushita T, Lankford KL, Arroyo EJ, et al. Diffuse and persistent blood-spinal cord barrier disruption after contusive spinal cord injury rapidly recovers following intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp Neurol.* May 2015;267:152-164.
34. Salewski RP, Mitchell RA, Li L, et al. Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cells Mediate Functional Recovery Following Thoracic Spinal Cord Injury Through Remyelination of Axons. *Stem Cells Transl Med.* Jul 2015;4(7):743-754.

35. Levi AD, Anderson KD, Okonkwo DO, et al. Clinical Outcomes from a Multi-Center Study of Human Neural Stem Cell Transplantation in Chronic Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. Mar 19 2019;36(6):891-902.
36. Pieczonka K, Nakashima H, Nagoshi N, et al. Human Spinal Oligodendrogenic Neural Progenitor Cells Enhance Pathophysiological Outcomes and Functional Recovery in a Clinically Relevant Cervical Spinal Cord Injury Rat Model. *Stem Cells Transl Med*. Aug 24 2023.
37. Salazar DL, Uchida N, Hamers FP, Cummings BJ, Anderson AJ. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in an early chronic spinal cord injury NOD-scid mouse model. *PLoS One*. Aug 18 2010;5(8):e12272.
38. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr*. Jun 2013;11(6):643-652.
39. Yousefifard M, Rahimi-Movaghar V, Nasirinezhad F, et al. Neural stem/progenitor cell transplantation for spinal cord injury treatment; A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience*. May 13 2016;322:377-397.