

## Derleme

# Nöroşirürji'de Kök Hücre Uygulamaları ve Kök Hücre Tedavisindeki Yenilikler

## Neurosurgical Stem Cell Applications and Innovations in Stem Cell Therapy

Yener AKYUVA<sup>1</sup>, Furkan DİREN<sup>1</sup>, Erkut Baha BULDUK<sup>2</sup>, Mustafa Emre SARAÇ<sup>3</sup>, Serdar KABATAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Özel Güney Adana Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Adana, Türkiye

## ÖZ

Kök hücre farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip hücelere denir. İlerleyen teknoloji ve bilgi, güncel tıbbın yetersiz kaldığı hastalıklarda kök hücre tedavisini alternatif bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Bu tedavinin santral sinir sistemi hastalıklarında da yaygınlaşması nöroşirürjide yeni tedavi modaliteleri ve uygulama alanı oluşmasını sağlamıştır. Derlemede ilk önce kök hücre hakkında temel bilgiler paylaşılmıştır. Sonrasında güncel literatürden faydalanılarak sinir sistemi hastalıklarında uygulanan kök hücre tedavisi hakkında bilgi verilmiş, bununla beraber kök hücre teknolojisinin gelişimi ve ülkemizde nöroşirürji pratiğindeki yeni gelişmeler ayrıntılandırılmıştır. Sinir sistemi hastalıklarında kök hücre tedavisinin, dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaştığı ve kabul gördüğü sonucuna varılmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Nöroşirürji, Kök hücre, Kök hücre teknolojisi

## ABSTRACT

Stem cells are potentially transformable into different cell types and are cells that have the power to regenerate themselves. The progress in technology and knowledge has demonstrated that stem cell therapy may be an alternative treatment for diseases in which current medicine is inadequate. The more common use of this treatment in central nervous system diseases has also provided new treatment modalities and application areas in neurosurgery. In our study, basic information about stem cells is shared first. Then, stem cell therapy technology applied in nervous system diseases and new developments in neurosurgery practice in our country are given by using the current literature. Stem cell treatment in nervous system diseases has become increasingly widespread and accepted both in the world and in our country.

**KEYWORDS:** Neurosurgery, Stem cell, Stem cell technology

## ■ GİRİŞ

Günümüzde modern tıbbın güncel yöntemlerle kesin olarak tedavi edemediği hastalıkların tedavileri hasar gören hücre, doku veya organların biyolojik işlevlerini

yerine koymak (rejeneratif tıp) ya da tamir etmek (reparatif tıp) ile mümkündür (1). Bu sürecin önemli biyolojik unsurları ise kök hücreler (KH) ve hücresele tedavi yöntemleridir. Geleneksel tıpla tedavi edilemeyen Chron, körlük, sağırılık, kas erimesi gibi hastalıkların KH, gen mühendisliği veya doku-



Yazışma adresi: Yener AKYUVA

E-posta: yenerakyuva@hotmail.com

organ mühendisliği ile tedavi edilebileceği öngörülmektedir (11,13,20). Son zamanlarda özellikle santral sinir sistemi (SSS) bağlantılı travmatik beyin veya omurilik hasarları, inme, Parkinson Hastalığı, Multipl Skleroz, Alzheimer, demans gibi hastalıklarda KH tedavisiyle ilgili klinik uygulamalar artmıştır (6,14).

KH üretiminin iki kaynağı vardır ve bunlardan ilki insan embriyosudur ki bu kaynaktan elde edilen KH'ler embriyonik kök hücreler (EKH) olarak adlandırılmaktadır. Fakat etik ve dini nedenlerden dolayı başta araştırma amaçlı çalışmalar yapılması konusunda ciddi kısıtlamalar söz konusudur. Örneğin, ülkemizde 2005/141 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan bir genelgeyle idari anlamda yasaklanmakla beraber henüz bu konuda bir kanun çıkarılmamıştır (9). Bununla birlikte, İngiltere başta olmak üzere birçok Avrupa ülkesi ve komşularımızdan İnan'da bu araştırmalar yasak değildir (10). Diğer kaynak ise mezenşimal kök hücrelerdir (MKH). Yağ dokusu, kemik iliği, diş pulpası, amniyon sıvısı, endometriyum, plasenta, göbek bağı dokusu ve kanı gibi birçok doku ve organdan elde edilebilmektedir (1,9).

#### **Kök hücre nedir?**

Farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip hücrelerdir (20).

KH'lerin özellikleri (22);

- Uzun süre bölünebilmeli ve kendini yenileyebilmelidir.
- Farklılaşmamış olmalıdır.
- Özelleşmiş hücrelere dönüşebilmelidir.

Bölünme ve farklılaşma özelliklerine göre KH'ler, üç çeşittir: totipotent, pluripotent ve multipotent şeklindedir (20,43). Şöyle ki, memeliler için hayat zigot adı verilen tek hücreden başlar. Bu hücre totipotent bir hücredir ve yetişkin bir organizmanın meydana gelmesi için gereksinim duyulan bütün genleri taşımaktadır. Zigotun bölünmesiyle oluşan embriyo 16 blastomerli evrede artık "blastosist" adını almakta; söz konusu gelişim evresine de blastula denilmektedir. Blastosistin hücreleri blastosölü kuşatmaya başlarken, ortada adeta bir havuz vardır ve bu yapıyla kalın hücre tabakası tropoektoderm tabakasındaki hücre yığını ise "iç hücre kitlesi" olarak adlandırılmaktadır. İç hücre kitlesi denilen tabaka embriyonun gelişiminde son derece önemli bir role sahiptir; bir yetişkinin vücudunda bulunan tüm tabakaların kaynağı olan 3 temel embriyonik tabakanın (ektoderm, endoderm ve mezoderm) öncüsüdür. Bu hücreler pluripotent özellik taşırlar; endoderm, ektoderm ya da mezoderm kökenli hücrelere farklılaşabilirler ancak yeni bir canlıyı meydana getiremezler (9,22,41,43).

KH'ler aynı zamanda embriyonun bundan sonraki gelişme dönemlerinde (fetüste), kordon kanında ve yetişkin vücudunda da özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar. EKH'lere göre gelişmenin daha sonraki basamaklarında görülen bu hücreler elde edildikleri döneme göre giderek daha sınırlı bir bölünme ve farklılaşma yeteneği gösterirler (41,43). Yetişkin KH'ler ise daha çok elde edildikleri organ ve dokuya dönüşme eğilimindedirler ve multipotent KH olarak adlandırılırlar. Yetişkinde her organ ve dokuda aynı sayı ve potansiyelde

KH'lere rastlanmaz. Örneğin, beyinde bu hücreler oldukça az sayıda bulunmaktadır. Bu nedenle beyin hasarlarında bir kemik veya doku gibi organ yenilenmesi olmaz, hasar genellikle kalıcıdır. Günümüzde, araştırmacılar yetişkin dokulardan elde edilen KH'lerin diğer organ ve dokulara farklılaşması yönünde çalışmalar yapmaktadırlar (9,20,42).

#### **Embriyonik kök hücreler**

EKH denilince blastosistin iç hücre kitlesinden elde edilen pluripotent özellikteki hücreler kastedilmektedir. Bu hücreler üç embriyonik germ tabakasına farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Üç germ tabakası bir yetişkindeki 220'den fazla hücre tipini oluşturur. Bazı farklılaşmış pluripotent hücreler yetişkinlerde multipotent hücreler (örneğin kemik iliğinde) olarak bulunabilirler ancak bu hücrelerin farklılaşma yetenekleri sınırlıdır. Sınırsız olarak kendilerini yenileyebilmeleri ve plastisite yetenekleri sebebiyle rejeneratif tıbbın en önem verdiği konulardan biri EKH araştırmalarıdır (9,14,33).

#### **Yetişkin kök hücreler**

Ölen ya da hasar gören hücreleri yenileme özelliğine sahip yetişkinlerde farklılaşmış dokularda bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Somatik KH'ler olarak da adlandırılırlar (9). Kemik iliği, kas, göz, sinir, karaciğer ve deri gibi dokularda bulunurlar. Bölünebilme ve kendilerini yenileyebilme özellikleri vardır. Multipotenttirler. Özel koşullar altında doku-spesifik yetişkin KH'leri diğer dokulara ait hücre tiplerine farklılaşabilirler bu olgu çapraz farklılaşma ya da plastisite olarak adlandırılır (28,41,43).

#### **Kord kanı kaynaklı kök hücreler**

Doğum henüz tamamlanmadan önce ya da doğum bitince plasentanın ayrılmasından hemen sonra umbilikal kord veninden toplanır. HLA antijeni uyumlu aile bireylerinde kullanılabilir (40).

#### **Hematopoietik kök hücreler (HKH)**

HKH tüm kan hücrelerinin öncüleridir. Hematopoietik doku hücreleri kısa dönem ve uzun dönem rejenerasyon kapasitelerine göre multipotent, oligopotent ya da unipotent öncülerdir (1). HKH yetişkinlerde, uyluk, kalça, göğüs, kaburga ve diğer kemiklerde kemik iliğinde bulunurlar. Hücreler kalça kemiğinden direkt şırınga ile alınabileceği gibi, G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör) benzeri bir sitokin muamelesi sonrasında kandan da elde edilebilir. Klinik ya da araştırma amaçlı kullanım için kord kanı, plasenta, periferik kan diğer kaynaklardır (1,41,43).

#### **Mezenşimal kök hücreler**

Pek çok hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip multipotent KH'lerdir. *İn vitro* ve *in vivo*'da osteoblastlara, kondrositlere, kas hücrelerine, adipositlere, nöronal hücrelere farklılaşabildikleri gösterilmiştir (24). MKH kemik iliğinde, kasta ve umbilikal kord'da bulunan Wharton peltesi'nde bulunmaktadır (40). MKH'lerin kendilerini yenileme ve multipotensi kapasiteleri oldukça yüksektir. Ancak nakil için kullanıldığında donorün yaşı ve kültür süresi gibi faktörler bölünme ve farklılaşma kapasitelerinde azalmaya yol açabilmektedir (2,15,16).

## Nöral kök hücreler (NKH)

On yıl öncesine kadar sinir sistemi hücrelerinin kendilerini yenileyemedikleri düşünülüyordu. Ancak 1990’lı yıllarda yapılan araştırmalarda insan beyinde NKH olduğu ve fetusun beyin ve sinir sistemini oluşturan KH'lere benzediği gösterildi (25,37).

NKH keşfi sinir sistemini etkileyen hastalıkların tedavisi için çok önemli bir adım sayılmaktadır. Laboratuvar şartlarında KH'den istenilen sinir hücreleri elde edilebilmektedir (20). Çeşitli sebeplerle omurilikte meydana gelen hasarların düzelebilmesi için kopan sinirlerin etrafındaki myelin kılıfın onarılması gerekmektedir. Araştırmacılar hayvan deneylerinde KH'leri kullanarak bu sinirleri tamir etmeyi başarmıştır (20,25,30,31). Ayrıca KH nakli Parkinson ve Alzheimer gibi sinir sisteminde meydana gelen hastalıklar için de umut vaat etmektedir (20,24,37,47).

## Adipoz doku kök hücreleri (AKH)

İnsan yağ dokusundan genellikle liposuction metoduyla izole edilebilmektedir. Pek çok özellikleriyle kemik iliğinde bulunan MKH'lere benzerler (17,31). Kemik iliğinden elde edilen KH'lere göre izolasyonları daha kolaydır (21). Laboratuvar ortamında insan adipoz KH'lerinin kemik, kıkırdak, yağ, kas hücrelerine farklılaşabildiği gösterilmiştir, gelecekte uygulamaların gelişmesiyle nöronlara farklılaşabilmeleri de olasıdır (21,31).

## ■ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARINDA KÖK HÜCRE KLİNİK UYGULAMALARI

Erişkin KH çeşitlerinden HKH hariç diğerlerinin şu anda rutin klinik uygulama alanı henüz yoktur. HKH'ler başta kemik iliği kaynaklı kanserler olmak üzere genetik tabanlı birçok kan hastalığının tedavisinde uzun yıllardır başarılı şekilde kullanılmaktadır (1). Bununla birlikte, başta MKH'ler olmak üzere nöral ve kardiyak KH'lerle devam eden ve bitmiş birçok klinik deneme ve araştırma çalışması mevcuttur. Plastik cerrahi, ortopedi, kalp-damar hastalıkları, otoimmün hastalıklar, nöromusküler/nörodejeneratif hastalıklar ve bazı metabolik hastalıklarda bu çalışmalar devam etmektedir (3,8,11,20).

Rejenerasyona nispeten dirençli olan SSS'deki bu hastalıklarda nöron ve/veya aksonal hasara bağlı kalıcı nörolojik defisit gelişebilir. KH transplantasyonu duraklamış doku iyileşmesine trofik katkılar sağlayarak, miyelin tamiratının gerçekleşmesini temin ederek ve en önemlisi endojen KH'leri uyararak hasarın giderilmesini sağlamaktadır. Güncel araştırmalar SSS'de endojen KH varlığını göstermiştir (25,37). KH tedavisinin bu hücreleri aktive ederek nörolojik ve dolayısıyla fonksiyonel iyileşmeyi sağlayabileceği düşüncesi yaygınlaşmaktadır (20).

Nörogenезisin sınırlı olması, iyileşmeyi geciktiren aktif inhibitörlerin varlığı ve glial skar dokusunun iyileşmeyi engellemesi SSS hastalıklarında KH tedavisinin önündeki bilinen engeller olarak görünmektedir (11,20,24). Bununla birlikte, somatik hücreden (SH) canlı klonlanmasının gerçekleştirildiği bir dönemden geçen KH teknolojisi nöroşirürjide farklı ve özgün yeni kaynaklar geliştirmektedir. Bu tedavilerin hücresel tedavilerle ile desteklenmesi daha olumlu bilimsel sonuçların alınmasını sağlamaktadır (4,20).

Nöroşirürji KH tedavi protokolünde göbek bağından temin edilen allogreft hücre transplantasyonu yaygınlaşmaktadır (30,47). Göbek bağındaki KH'lerin diğer dokularda bulunan KH'lere göre tercih edilmesine neden olan üstün özellikleri mevcuttur. Şöyle ki, elde edilmesinin diğer KH türlerine göre daha kolay olması ve alıcıda yaşayabilme yeteneklerinin yüksek olması, alıcıya kolay uyum sağlaması olarak sıralanabilir (40).

Yağ dokusundan üretilen ologreft KH tedavisi nöroşirürji pratiğinde özellikle dejenere intervertebral disk hastalığı (DİDH) tedavisinde giderek artan şekilde kullanılmaktadır (38). Stromal vasküler fraksiyon tedavisi (SVFT) adı verilen bu yöntem DİDH tedavisinde alternatif bir tedavi olarak görünmektedir. Buradaki amaç DİDH'da canlılığı ve beslenmesi bozulan diski KH yardımı ile sağlıklı hale dönüştürebilmektir (8).

## ■ DÜNYADA KÖK HÜCRE ARAŞTIRMA POLİTİKALARI

KH araştırmalarının çoğalmasına bağlı etik ve ahlaki tartışmalar hükümetleri hem KH bilimi araştırmalarında hem de uygulamasında özellikle EKH'ler konusunda düzenlemeye yöneltmiştir. Görüş çeşitliliği ve kültürel bakış farklılıklarından dolayı, KH araştırmaları için tek bir politika ya da kurallar mevcut değildir. Bunun yerine, her ülke kendi politikasını geliştirmiştir (9).

Singapur, yaygın olarak “Asya'nın KH merkezi” olarak düşünülmektedir (39). Ülkede 40'tan fazla KH araştırma grubu vardır ve Singapur devleti iki haftadan küçük embriyoların tedavi amaçlı kullanımına izin verir. Çin kültüründe ise insan hayatı doğumla başlar ve belki de bu yüzden Çin en sınırlayıcı olmayan KH politikalarından birine sahiptir (39). 2006'da Güney Kore'de ülkenin önde gelen biyomedikal araştırmacısı Dr. Hwang Woo-suk'un insan kaynaklı EKH'lerini klonlayan ilk bilim insanı olduğunu sehvence bir çalışmada bildirdi. Bununla birlikte, Güney Kore tedaviye yönelik klonlama amacıyla araştırma yapmaya devam etmektedir. Başlangıçta, Güney Afrika reproduktif klonlamayı yasaklamış ancak tedavi amaçlı klonlamayı yürürlüğe koyan bir yasayı onaylamıştır (39).

1990 İnsan Dölleme ve Embriyoloji Kanunu (HFEA) ve 2001 İnsan Üreme Klonlama Yasası, insan kaynaklı EKH'leri üretmek için embriyoların kullanılmasına izin vermiştir (22). Önerilen araştırmanın, embriyoların veya ciddi hastalıkların gelişimi hakkındaki bilgiyi artıracığı veya bu bilginin ciddi hastalıklara yönelik geliştirilen tedavilerde uygulanmasına olanak sağlayacağı ön görülüyorsa, bu araştırmalara izin verilmektedir. Amerika'da ise Obama yönetiminin himayesinde, Ulusal Sağlık Enstitüleri, belirli etik gereklilikleri karşılayan KH dizileri için federal finansmanı genişletmeyi planlamıştır (10).

Dünyada KH AR-GE faaliyetlerinin Avrupa, Güney Asya, Çin, Güney Kore ve Amerika'ya yayılmıştır ve çalışmaların çoğu devlet desteklidir. Dünyada KH çalışmalarında ilk sırada ABD, ikinci sırada Çin gelmektedir. Örneğin, sadece New York'ta yıllık 600 milyon USD ARGE'ye ayrılmaktadır. Yine Güney Kore sadece KH çalışmalarının yapılacağı bir silikon vadisi kurmaktadır. İran bu alanda hem araştırma hem de uygulama olarak ilk 10 içerisinde yer almaktadır. İranlı bilim insanları, bilimsel araştırmalar sonucunda şu anda 70'e yakın hastalığı KH ve hücresel tedavi yöntemleriyle tedavi etmektedirler (10).

## ■ NÖROŞİRÜRJİDE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ VE ÜLKEMİZDEKİ GELİŞİMİ

KH çalışmaları yapılmadan önce canlılarda SSS'de rejenerasyon yeteneği olmadığı düşünülürdü (20). Bu düşünce, uygun şartlarda nöron, astrosit veya oligodendrosit olarak differansiye olabilen multipotent nöronal KH'lerin varlığının gösterilmesi ile başka bir boyut kazanmıştır (41). Güncel bilgi ise endojen nöronal KH'lerin SSS' de bulunduğu ve iskemi, travma, dejenerasyon gibi durumlarda aktifleştikleridir. Yetersiz kaldıkları durumlarda hastalıkların kliniğinin kalıcı olduğu ve bu durumda KH'lerin transplante edilmesinin tedavi için uygun bir seçenek olabileceği yönündedir (28,48).

SSS'de KH tedavisi ve uygulamaları konusunda fikir birliği henüz gelişmemiştir. Son zamanlarda KH'lerin endojen mediatör ve sitokinleri (ekzozom) ile beraber verilmesi önerilmektedir. Cerrahi olarak hasarlı bölgeye transplante edilmesi, lomber ponksiyon (LP), intravenöz (IV), intramusküler (IM) olarak veya kombine şekilde verilebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (15,26,32,35).

Pendharkar ve ark. nöronal KH'lerin hipoksik iskemik ensefalopati (HIE), Nakamizo ve ark. ise kemik iliği kökenli KH'lerin glioma da IV olarak verildiğinde tedavi edici özelliği olduğunu bildirdiler (34,36). Çalışmalarında IV KH tedavisi verilmesinin minimal invaziv bir metod olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmalarında IV verilen KH'lerin büyük oranda sistemik dolaşımında kalmasına rağmen SSS'ne yerleştiklerini göstermişlerdir (34,36). Callera ve Melo ise kronik omurilik yaralanması (OY) olan hastalara LP ile CD34 manyetik olarak işaretli otolog kemik iliği KH transplantasyonu yapmışlardır. Araştırmalarında hastalara işlem sonrası kontrol tüm spinal kord Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de işaretli KH'lerin hasarlı bölgede kümeleştiğini göstermişlerdir (7). Marconi ve ark. IM olarak uygulanan insan yağ dokusu kökenli mezenkimal KH tedavisinin siyatik sinir hasarı oluşturulmuş rat modelinde periferik sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediğini raporlamışlardır. Bu çalışmadan yola çıkarak SSS hastalığına bağlı ekstremitelerinde spastisite veya atrofi gelişen hastalarda IM KH transplantasyonunun da olumlu etkisi olabileceği sonucuna varmışlardır (31).

Cerrahi olarak SS'de bölgesel KH transplantasyonu uygulanmaktadır. Özellikle lezyon bölgesinde sirinks gelişen alanlarda mikrocerrahi veya stereotaksi yardımı ile KH transplantasyonu yapılabileceği belirtilmiştir. Topcu deneysel epilepsi modelinde intrahipokampal KH transplantasyonu gerçekleştirmiş ve bu metodun dirençli temporal lob epilepsi tedavisinde bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (45).

Biyomühendislik yardımı ile üretilen yapı iskelesinin (scaffold) nöroşirürji pratiğinde uygulanabileceği gösterilmiştir. Hasarlanan bölgeye yapı iskelesi içinde KH ve mediatörleri yerleştirildiğinde tedavinin daha başarılı olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (29,44). Rezorbe olabilen bu yapılar KH'lerin burada varlıklarının devam etmesini ve etkilerini göstermesini sağlar. Yapı iskelesi, hücreler transplante olduktan sonra absorbe oldukları için kitle etkisi oluşturmazlar (29). Yapı iskeleleri otolog (Self assembling peptid (SAP)) olabileceği gibi sentetik de (poly-lactic-co-glycolic asit(PLGA)) olabilir (19,44).

Yapı iskelesinin oluşturulmasında bir takım teknik problemler bulunmaktadır. Bunların en önemlileri PLGA'da immün cevap riski bulunmakta ancak üretim maliyeti daha düşük olmaktadır. SAP'de ise immün cevap riski yokken üretim maliyeti ve teknik olarak elde edilmesi daha zordur (19,29,44).

KH için her şeyden önce uygun laboratuvar ortamı (GMP) gerekmektedir. GMP koşulları olmadan hücre üretilip, insana nakletmek olanaksızdır (46). Türkiye'de şu anda bu ortamı sağlayan gerçek anlamda 2-3 merkez mevcuttur. Ancak yapım aşamasında olanlar oldukça çok sayıdadır.

Ülkemizde bu tedavi T.C. Sağlık Bakanlığı izni ile gerçekleştirilmekte olup her hasta için klinik deneme kapsamında bireysel veya Faz 2 çalışma için klinik araştırma başvuruları yapılmaktadır. Bu başvurulara T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Organ, Doku, Hücre ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı'na bağlı Bilimsel Kurul'da değerlendirildikten sonra uygunluk izni verilmektedir (9). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ülkemizde bu konuda en tecrübeli kurum olarak 2017 yılında, Kök Hücre ve Hücre Tedavileri Merkezi kurulmuştur. Bu anlamda Sağlık Bakanlığına KH tedavisi için klinik deneme kapsamında bireysel veya Faz 2 çalışma için klinik araştırma başvuruları yapılmıştır. HIE ve OY'na yönelik 3'er hastalık deneme tedavisi için izin alınmış ve Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği bünyesinde bu hastalardan 1 tanesinin takip ve tedavisi tamamlanmıştır. Diğer 5 hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir. Ayrıca travmatik beyin hasarı ve serebral palsi hastaları için T.C. Sağlık Bakanlığı'mıza başvuruları yapılmıştır.

## ■ TARTIŞMA

Biyoteknoloji bilimi hücre füzyonu, rekombinant DNA, doku mühendisliği gibi teknikleri içermektedir. Canlıların gen yapılarını analiz etme ve buna müdahale ile canlılara istenen özellikleri geliştirme ya da belirlenen hedef ve işlevlere uygun yeni canlılar tasarlama ve çoğaltma ana ilgi alanını oluşturmaktadır. Bu bilimin hücreyi hatta hücre organellerini manipüle ettiği bir çağda yakın zamana kadar tedavisi imkânsız olduğu düşünülen hastalıkların hücresel tabanlı tedaviler ile tedavi edildiği gözlemlenmiştir (12). Bu konuda KH tedavisi özellikle SSS hastalıklarında öne çıkmaktadır. Kang ve ark.'nın 37 yaşında vertebra kırığı olan paralizili hastayı KH tedavisi ile yürütmeyi büyük ölçüde başarmıştır. Sonrasında KH, tedavisi mümkün görünmeyen pek çok hastalığın çaresi olarak tıp bilimine sunulmuştur (21).

DIDH ülke ekonomilerine ve iş gücü kaybına neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. DIDH geri dönüşsüz, hatta ilerleyici bir omurga patolojisi olarak bilinmektedir. KH tedavisindeki gelişmelerden önce bu hastalığın tedavi algoritmasında medikal tedaviler, fizik tedavi, ağrı tedavisi ve cerrahi tedaviler bulunmaktaydı (23). KH tedavisi ile ilgili güncel çalışmalar bu patolojik sürecin SVFT ile fizyolojik sınırlar içerisinde tedavi edilebileceği yönündedir. Manuel olarak veya hazır bir kit ile SVFT kısa sürede yapılabilmektedir (17). Bu konuda Helm ve Gazit araştırmalarında klinik olarak intervertebral disk onarımı ve hatta spinal artrodezlerde KH kullanımının yakın gelecekte gerçekleştirilebileceğini vurgulamışlardır (16). OY'da ise Hwang

ve ark. rat OY'sı travma modelinde Olig2 transkripsiyon faktörü verilerek insan nöronal KH'lerinde myelinizasyonu artırdığı ve böylece lokomotor iyileşmeyi gözlemlediğini çalışmasında göstermiştir (18).

Parkinson hastalığı, insan fetüsünün ventral mezensefalonundan elde edilen dopaminerjik nöronların transplantasyonu ile tedavi edildiği raporlanmıştır. Fakat her hasta için 6-7 fetüs kullanılması beraberinde ciddi bir etik sorun oluşturmuştur. KH tedavisi ile bu hastalıkta nöronal KH'leri nasıl dopaminerjik nöronlara özelleştirebileceği yönünde araştırmalar yapılmaktadır (3).

KH tedavisinin uygulamasında cevap bekleyen bir takım sorular bulunmaktadır. Bunlar, ne zaman, kaç seans ve ne miktarda hücre transplantasyonu yapılması gerektiği yönündedir. Literatürde bu tedavinin akut dönemde, kalıcı hasar tam gelişmeden yapılmasının daha etkili olduğu yönünde tespitler vardır (3). Fakat kronikleşen patolojilerde de bu tedavinin etkili olabileceği belirtilmiştir. Fakat araştırmalar tedavi sayısı arttığı taktirde iyileşmenin daha fazla olabileceği yönünde raporlanmıştır (5).

KH tedavisinin en önemli sorunlarından biri de doku uyumsuzluğu gelişmesidir. Tedavi öncesi yapılacak olan detaylı paneli reaktif antikor testi hastanın büyük oranda bu tedaviye geliştirebileceği reaksiyonu saptamada yardımcı olmaktadır. KH tedavisinin enfeksiyon, damar tıkanıklığı, transplante edilen hücrelerin aşırı çoğalması, vasküler oklüzyon, bölgesel veya yaygın tümör oluşumu gibi komplikasyonları olabilmektedir (27). KH teknolojisinin tüm hastalıklar için insan üzerinde denenmemiş olmasından dolayı sonuçlarının ne olacağı tam olarak kestirilememektedir. KH tedavisinde diğer önemli sorun etik problemlerdir. Embriyonun oluşumundan itibaren erişkin bir insan gibi saygı görmesi gerektiği düşünülürse embriyo üzerinde KH çalışmaları etik olarak doğru bulunmamaktadır.

## ■ SONUÇ

KH tedavisi cerrahi veya medikal olarak tedavi edilemeyen SSS hastalıklarında potansiyel bir tedavi yöntemidir. KH tedavileri hızlı bir gelişme içinde olup bu konuda nöroşirürji biliminde de geniş bir uygulama alanı vardır. Hangi tip KH kullanılması ile ilgili fikir birliği henüz oluşmamıştır. KH teknolojisi geliştikçe çok daha olumlu sonuçlar alınması beklenmektedir. Ülkemizde bu tedavilerin uygulanması ile ilgili gerekli düzenlemeler yapılarak klinik uygulamaların yapılmasının önü açılmalıdır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Aday G, Koç B: Cerrahide mezenkimal kök hücre uygulamaları. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics 7: 86-91, 2014
2. Aras Y, Sabancı PA, Kabataş S, Duruksu G, Subası C, Ergüven M, Karaoz E: The effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation during the acute and subacute phases following spinal cord injury. Turk Neurosurg 1: 1-13, 2016
3. Armstrong RJ, Tyers P, Jain M, Richards A, Dunnett SB, Rosser AE, Barker RA: Transplantation of expanded neural precursor cells from the developing pig ventral mesencephalon in a rat model of Parkinson's disease. Exp Brain Res 151:204-217, 2003
4. Baguisi A, Behboodi E, Melican DT, Pollock JS, Destrempe MM, Cammuso C, Palacios MJ: Production of goats by somatic cell nuclear transfer. Nature Biotech 17: 456, 1999
5. Barnabé-Heider F, Frisén J: Stem cells for spinal cord repair. Cell Stem Cell 3: 16-24, 2008
6. Buchrieser J, James W, Moore MD: Human induced pluripotent stem cell-derived macrophages share ontogeny with MYB-independent tissue-resident macrophages. Stem Cell Rep 8: 334-345, 2017
7. Callera F, de Melo CM: Magnetic resonance tracking of magnetically labeled autologous bone marrow CD34+ cells transplanted into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with chronic spinal cord injury: CD34+ cells' migration into the injured site. Stem Cells and Develop 16(3):461-466, 2007
8. Comella K, Parlo M, Daly R, Depasquale V, Edgerton E, Mallory P, Drake WP: Safety analysis of autologous stem cell therapy in a variety of degenerative diseases and injuries using the stromal vascular fraction. J Clin Med Res 9: 935, 2017
9. Çavuşoğlu T, Yılmaz Ö, Uyanıkgil Y, Ateş U, Aktaş EÖ, Baka M: Türkiye'de kök hücre çalışmaları; etik ve hukuki açıdan güncel durum. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History-Special Topics 3: 95-102, 2017
10. Dhar D, Ho JH: Stem cell research policies around the world. Yale J Biol Med 82: 113-115, 2009
11. Einstein O, Ben-Hur T: The changing face of neural stem cell therapy in neurologic diseases. Arch of Neuro 65:452-456, 2008
12. Ekinci MS, Akyol İ, Karaman M, Özköse E: Hayvansal biyoteknoloji uygulamalarında güncel gelişmeler. KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi 8: 89-95, 2005
13. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH: Fat tissue: An underappreciated source of stem cells for biotechnology. Trends in Biotech 24:150-154, 2006
14. Goldman SA: Stem and progenitor cell-based therapy of the central nervous system: Hopes, hype, and wishful thinking. Stem Cell 18: 174-188, 2016
15. Harting MT, Jimenez F, Xue H, Fischer UM, Baumgartner J, Dash PK, Cox CS Jr: Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. J Neurosurg 110:1189-1197, 2009
16. Helm GA, Gazit Z: Future uses of mesenchymal stem cells in spine surgery. Neurosurg Focus 19:1-5, 2005
17. Hoogendoorn RJW, Lu ZF, Kroeze RJ, Bank RA, Wuisman PI, Helder MN: Adipose stem cells for intervertebral disc regeneration: Current status and concepts for the future. J Cell and Mol Medi 12: 2205-2216, 2008
18. Hwang DH, Kim BG, Kim EJ, Lee SI, Joo IS, Suh-Kim H, Kim SU: Transplantation of human neural stem cells transduced with Olig2 transcription factor improves locomotor recovery and enhances myelination in the white matter of rat spinal cord following contusive injury. BMC Neurosci 10: 117, 2009

19. Iwasaki M, Wilcox JT, Nishimura Y, Zweckberger K, Suzuki H, Wang J, Fehlings MG: Synergistic effects of self-assembling peptide and neural stem/progenitor cells to promote tissue repair and forelimb functional recovery in cervical spinal cord injury. *Biomaterials* 35: 2617-2629, 2014
20. Kabataş S, Teng YD: Potential roles of the neural stem cell in the restoration of the injured spinal cord: Review of the literature. *Türk Neurosurg* 20:103-110, 2010
21. Kang K, Kim SW, Oh YH, Yu JW, Kim KY, Park HK, Han H: A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: A case study. *Cytotherapy* 7: 368-373, 2005
22. Karakaya A: Kök hücre çalışmaları ve etik: Türkiye'de insan embriyosundan elde edilen kök hücreler üzerinde yapılan çalışmalarda etik sorunlar (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul: FSM Vakıf Üniversitesi, 2013: 1-124
23. Katz JN: Lumbar disc disorders and low-back pain: Socioeconomic factors and consequences. *JBJS* 88: 21-24, 2006
24. Kiroğlu OE, Aksu F: Nörodejeneratif hastalıklarda mezenkimal kök hücre uygulamaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 24: 41-55, 2015
25. Kim SU, De Vellis J: Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: A review. *J Neurosci Res* 87: 2183-2200, 2009
26. Lamanna JJ, Miller JH, Riley JP, Hurtig CV, Boulis NM: Cellular therapeutics delivery to the spinal cord: Technical considerations for clinical application. *Therap Delivery* 4:1397-1410, 2013
27. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY: A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 28: 1099-1106, 2010
28. Lindvall O, Kokaia Z: Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature* 441: 1094, 2006
29. Liu S, Schackel T, Weidner N, Puttagunta R: Biomaterial-supported cell transplantation treatments for spinal cord injury: Challenges and perspectives. *Front Cell Neurosci* 11: 430, 2017
30. Ma YH, Zeng X, Qiu XC, Wei QS, Che MT, Ding Y, Rong LM: Perineurium-like sheath derived from long-term surviving mesenchymal stem cells confers nerve protection to the injured spinal cord. *Biomaterials* 160: 37-55, 2018
31. Marconi S, Castiglione G, Turano E, Bissolotti G, Angiari S, Farinazzo A, Bonetti B: Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. *Tissue Engineering* 18: 1264-1272, 2012
32. Moviglia GA, Vina RF, Brizuela JA, Saslavsky J, Vrsalovic F, Varela G, Martinez G: Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytotherapy* 8: 202-209, 2006
33. Mujoo K, Pandita RK, Tiwari A, Charaka V, Chakraborti S, Hittelman W, Butler B: DNA damage response decreases during induced pluripotent and embryonic stem cell differentiation. *bioRxiv* 2016
34. Nakamizo A, Marini F, Amano T, Khan A, Studeny M, Gumin J, Andreeff M: Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 65: 3307-3318, 2005
35. Paul C, Samdani AF, Betz RR, Fischer I, Neuhuber B: Grafting of human bone marrow stromal cells into spinal cord injury: A comparison of delivery methods. *Spine* 34: 328, 2009
36. Pendharkar AV, Chua JY, Andres RH, Wang N, Gaeta X, Wang H, Gambhir SS: Biodistribution of neural stem cells after intravascular therapy for hypoxic-ischemia. *Stroke* 41: 2064-2070, 2010
37. Rosser AE, Zietlow R, Dunnett SB: Nörodejeneratif hastalıklar için kök hücre transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology* 3: 29-36, 2008
38. Sakai D, Andersson GB: Stem cell therapy for intervertebral disc regeneration: Obstacles and solutions. *Nature Rev Rheuma* 11: 243, 2015
39. Sipp D: Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products. *Stem Cell* 16(4):353-356, 2015
40. Sir G, Tekeli S, Kürekçi ŞY, Naghavi EA, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y: Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı. *FNG&Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 1(2):53-58, 2016
41. Şahin F, Saydam G, Omay SB: Stem cell plasticity and stem cell treatment in clinical practice. *International Journal of Hematology and Oncology* 27(4): 48-56, 2005
42. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5): 861-872, 2007
43. Tekeli S, Arısu NE, Gökçe B, Sır G, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y: Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 1(2):72-83, 2016
44. Theodore N, Hlubek R, Danielson J, Neff K, Vaickus L, Ulich TR, Ropper AE: First human implantation of a bioresorbable polymer scaffold for acute traumatic spinal cord injury: A clinical pilot study for safety and feasibility. *Neurosurg* 79(2): 305-312, 2016
45. Topcu A: Ratlarda deneysel epilepsi modelinde intrahipokampal ve intravasküler allojenik kök hücre uygulamasının iktal aktivite üzerine etkilerinin araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi), Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014: 1- 68
46. Unger C, Skottman H, Blomberg P, Sirac DM, Hovatta O: Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. *H Molec Gen* 17: 48-53, 2008
47. Vishwakarma SK, Bardia A, Tiwari SK, Paspala SA, Khan AA: Current concept in neural regeneration research: NSCs isolation, characterization and transplantation in various neurodegenerative diseases and stroke: A review. *J Advanced Res* 5(3): 277-294, 2014
48. Zhang R, Zhang Z, Wang L, Wang Y, Gousev A, Zhang L, Chopp M: Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cer Blood F&M* 24(4):441-448, 2004