

Ortopedik Hastalıklarda Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Mesenchymal Stem Cell Applications in Orthopedics

Mehmet Serdar BİNNET,^a
Tural AHMAD,^a
Burak AKAN^b

^aOrtopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Acıbadem Ankara Hastanesi,
^bOrtopedi ve Travmatoloji AD,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Burak AKAN
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE
burakakan1977@yahoo.co.uk

ÖZET Mezenkimal kök hücre tedavisinin ortopedide kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar çok uzun yıllara dayanmaktadır. Hayvan deneylerinde kırık, menisküs, tendon ve intervertebral disk iyileşmesi üzerine olan etkileri görülmüştür. İlk bilgiler erken kırık iyileşmesi üzerinde görülmüş ve sonuçlar yüz güldürücü olmuştur. Bu bulgulara dayanarak doku mühendisliği ortopedide mezenkimal kök hücre tedavisini daha da geliştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin kök hücreler; mezenkimal kök hücreler; ortopedi; differensiyasyon

ABSTRACT The first studies about use of mesenchymal stem cell in orthopedics based on many years. In animal experiments, it was seen as effects on cartilage healing, tendon and meniscus repair and intervertebral disc treatment. Early results were seen on primarily cartilage repair and these results have been satisfactory. Based on mentioned findings, tissue engineering has developed even further of stem cell treatment in orthopedics.

Key Words: Adult stem cells; mesenchymal stem cells; orthopedics; differentiation

Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2014;7(4):62-5

Son 100 yıl içerisinde insanların yaşam beklentisi ve sosyal hayata katkıları değişmiştir. Yaşlı populasyon fiziksel ve mental olarak daha aktif olmakla beraber yaşam süreleri de artmış bulunmaktadır. Genç populasyonun ise spor ile ilişkisi giderek atmıştır ve spor yaralanmaları ile olan maruziyet oranı da dolayısıyla artmıştır. Ortopedi diğer tıp dalları arasında teknolojiyi en iyi kullanan alanlardan biri olmasına rağmen özellikle gençlerde ki ortopedik sorunlar için biyolojik çözümlere ihtiyaç vardır. Son 30 yıl içerisinde biyomateryaller, implantlar, eklem rekonstrüksiyonu için kullanılan protezler, enstrümanlar, navigasyon ve robotik sistemler daha iyi bir düzeye gelmişlerdir. Ancak implantların bir sağkalım süresi vardır ve ister gevşeme olsun ister başka bir nedene bağlı olsun implant veya protez yetmezliği ikincil müdahalelere neden olmaktadır. Gelecek kendini yenileyebilen doku ve organ çözümlerinde aranmaktadır. Bu gelişime en yakın durum ise kendini yenileyebilen ve diğer hücrelere diferansiyasyon kapasitesine sahip kök hücre kullanımında gibi gözükmektedir.

Kök hücreler tiplerine göre pluripotent veya multipotent olabilmektedirler. Sadece embrio totipotenttir, birçok doku tipine diferansiyasyon kapasitesine sahiptirler. Ancak yetişkin kök hücrelerin diferansiyasyon kapasiteleri genelde sı-

nırlıdır. Ancak uygun durumlarda birçok doku tipine diferansiye olabilirler. Bunun erişkinde bir örneği de mezenkimal kök hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler kemik iliğinde, adipöz dokuda, ciltte ve birçok diğer mezenkimal orjinli dokuda bulunurlar ve bu hücrelerin kemiğe, kıkırdağa, tendona, ligamente ve diğer mezenkimal orjinli dokulara diferansiye olabilme kabiliyetleri bulunmaktadır. Yine mezenkimal kök hücrelerin izole edildiği kaynak ve diferansiye olacakları doku arasında bazı ilişkiler bulunmaktadır, örneğin adipöz dokudan alınan kök hücrelerin meniskial hücrelere diferansiye olması diğer kaynaklardan alınan mezenkimal kök hücrelere göre daha fazladır. Vidal ve ark. bir çalışmada kemik iliği ve adipöz dokudan alınan kök hücrelerin kondrojenik potansiyellerini değerlendirmiş ve kemik iliğinden alınan kök hücrelerin daha çok hyalin matriks ve daha kaliteli glukozaminglikan ürettiğini göstermiştir.¹ Brady ve ark. perinatal dokulardan alınan fetal kök hücrelerin kondrojenik üzerinde etkilerinin daha fazla olduğunu göstermişler.²

TROFİK VE PARAKRİN ETKİLERİ

Mezenkimal kök hücrelerin diferansiye oldukları dokulara hücrelere bağlı trofik ve parakrin etkileri mevcuttur. Örneğin adipöz dokudan alınan ve hasarlı menisküs dokusunda iyileşmeyi hızlandıran mezenkimal kök hücreler birçok büyüme faktörleri sentezlemektedir. Bu büyüme faktörleri neovaskularizasyonu ve immunsupresyonu stimule etmektedir ve bu yolla doku iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Yine menisküs yaralanmalarında kullanılan kemik iliğinden alınan mezenkimal kök hücreler fibrozis ve apoptozisi inhibe eden faktörler salgılamakla iyileşmeyi hızlandırmaktadır.

KIKIRDAK

Eklem kıkırdağı yaralanmalara karşı açıktır ve zayıf bir tamir yeteneğine sahiptir. Kıkırdak yaranması travmadan yıllar sonra bile artritik değişikliklere yol açabilir. Kıkırdak hasarı ve osteoartrit eklem ağrılarının ve eklemleme bağlı morbiditenin önde gelen nedenlerindedirler. Hasarlanmış kıkırdağın rejenerasyonu ile ilgili bazı tedavi şekilleri yaygın bir şekilde günümüzde uygulanmaktadır. Örneğin mikrokirik tekniği sık kullanılan bir tekniktir ve kıkırdak iyileşmesinde bu teknikte aslında açılan deliklerden çıkan kemik iliğinin içerisindeki mezenkimal kök hücrelerin etkili olduğu düşünülmektedir, ancak bu teknik sonrası oluşan fibrokartilaj normal hyaline kıkırdağa göre daha zayıf mekanik özelliklere sahiptir. Bu yüzden hyalin kıkırdak veya hyaline kıkırdak

özelliklerine yakın tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemler arasında osteokondral otogreft (mozaikplasti) ve otolog kondrosit implantasyonu öne çıkmaktadır. Ama bu tedavi yöntemlerinde kendine göre negatif yönleri vardır. Doner saha problemi, hipertrofi, greft tutmaması, uzun kültür süresi ve implantasyon prosedürünün invaziv olması bu negatif yönlerdir. Periostal greft, osteokondral otogreft, otolog kondrosit ve mezenkimal kök hücre implantasyon yöntemlerinin etkinliğini hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada 36 hafta sonra kültüre edilmiş kondrositler ve mezenkimal kök hücre implantasyonunun kondral defektlerin tamirinde etkili olduğu gözlenmiştir.³

Kıkırdak iyileşmesinde mezenkimal kök hücre tedavisinin başlangıcı 90'lı yıllara dayanmaktadır. Birçok çalışmada osteokondral defekt oluşturularak farklı ajanlar içerisine (örn: hyrojel) mezenkimal kök hücre implante edilmiş ve defektin birkaç haftadan birkaç aya kadar iyileştiği görülmüştür. Mizuno ve ark. meniskial defekt oluşturularak ratlarda sinovyumdan alınan mezenkimal kök hücrelerin kartilaj dokusuna dönüştüğünü göstermişler.⁴ Osteoartrit ve patellar kondromalazisi olan hastalarda mezenkimal kök hücre kullanarak kıkırdak rejenerasyonun sağlanması gösteren bazı çalışmalar vardır. Mezenkimal kök hücreler osteokondral defekt içerisine farklı ajanlar yardımıyla yerleştirilir. Bunlar hidrojel, fibrin, ekstrasellüler matriks ve kollajendir. Özellikle ilk trimesterde fetal ve erişkin kemik iliğinden alınan mezenkimal kök hücrelerin kondrojenik potansiyellerini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.²

MENİSKÜS

Menisküsler semilunar fibrokartilaj disk yapısında olup, femur ve tibianın medial ve lateral eklem yüzeyleri arasında yerleşmektedir. Ana fonksiyonları yük transferi ve diz hareketi sırasında şok absorpsiyonu ve eklem kıkırdağının korunmasıdır. Menisküs yaralanmaları fonksiyon kaybına yol açabilen diz ağrılarının neden olabilmektedir.

Menisküslerin 1/3'lük iç kısımları avasküler olup, bu bölgenin iyileşme potansiyeli bulunmamaktadır. Menisküs tamirlerinin başarı şansı 1/3 dış vasküler zonda daha fazla olmakla beraber İzuta ve ark. avasküler zonda yapılan tamirlerde fibrin matriks içerisinde mezenkimal kök hücre enjeksiyonu sonrası başarı şansının arttığını göstermiştir.⁵ Özellikle adipöz dokudan alınan mezenkimal kök hücrelerin menisküs tamiri yapılan hayvan deneylerinde direkt meniskial hücrelere dönüştüğünü vurgulamıştır.⁵ Başka bir çalışmada sinovyumdan alınan mezenkimal kök hücrelerin masif menisküs defekti olan

ratlarda meniskial hücelere dönüştüğü gösterilmiştir.⁴ Yukarıda belirtildiği gibi trofik ve parakrin etkileri bulunan mezenkimal kök hücrelerin sentezlediği büyüme faktörleri bu iyileşmeyi hızlandırmaktadırlar. Pak ve ark. grade 2 menisküs yırtığı olan ve konservatif tedavi (Trombositten zengin plazma, hyaluronik asit, fizik tedavi, antiinflamatuvar ilaçlar...) yöntemlerinden fayda görmeyen hastaya ameliyathane ortamında liposakşın sonrası alınan materyaldeki adiposit kaynaklı mezenkimal kök hücreleri USG eşliğinde perkütanöz yolla dizine enjekte etmiş ve tedavi sonrası 3.ayda hastanın klinik şikayetlerin gerilediği ve enjeksiyon sonrası 6,12,18. aylarda çekilen MRG sonuçlarında iyileşme yönünde bulgular olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada düşük fizyolojik doz dexametazon ve PRP'nin mezenkimal kök hücre kombinasyonu ile meniskial iyileşme yönünde pozitif bulgular olduğu saptanmıştır.⁶ Sonuç olarak mezenkimal kök hücrelerin hasarlı menisküs dokusu üzerindeki etkileri farklı mekanizmalar ile oluşmaktadır. Bunlara kök hücrelerin direkt differansasyonu, trofik ve parakrin etkileri, PRP ve düşük fizyolojik dozda deksametazon gibi ajanların indükleyici etkileri gösterilmiştir.

KEMİK

Travma ve bazı patolojik durumlar bazen ciddi kemik kaybına yol açabilirler ve tedavide kemik doku transplantasyonu gerektirebilirler. Otolog veya allojenik kemik greft kullanımı dönör saha morbitidesi ve olası enfeksiyon bulaşı ile sonuçlanabilir. Birçok insan ve hayvan çalışması göstermiştir ki hidroksiapatit veya uygun taşıyıcılar ile birlikte kullanılan kemik iliği hücreleri büyük kemik defektlerinin rejenerasyonunda etkilidir.^{7,8}

Büyük kemik defektlerinin tedavisinde Bruder ve ark. kemik iliğinden elde ettikleri mezenkimal hücrelerin kullanımı ile iyileşme gözlemişlerdir.^{9,10}

TENDON, LİGAMENT VE DİSK

Tendonlar ve ligamentler iyileşme kapasiteleri düşük olan dokulardır. Ototogreftler, allogreftler ve resorbable biomateriyaller tendon ve ligament defektlerinin tamirinde kullanılmaktadır. Burada problem donor alan morbiditesi, skar doku ve doku reddidir. Mezenkimal kök hücrelerin kırık ve menisküs yaralanmaları kadar olmasa da tendon ve disk dejenerasyonu üzerinde etkilerini gösteren çalışmaları mevcuttur.^{11,12} Awad ve ark. tavşanlarda yapılan bir çalışmada tendon iyileşmesinde mezenkimal kök hücrelerin iyileşme hızını artırdığını göstermişler.¹³ Chong ve ark. ise tavşan aşıl tendon üzerinde yaptıkları bir çalışmada mezenkimal kök hücrelerin tendon iyileşmesinin erken fazında etkili olduğunu göstermişler.¹⁴

Yoshikawa ve ark. 2010 yılında yayınladığı bir makalede intervertebral disk dejenerasyonu olan 2 hastaya yapılan mezenkimal kök hücre tedavisinden 2 yıl sonra çekilen MRG'lerde vakum femomenin gerilediği yönünde bulguları göstermişler.¹⁵

SONUÇ

Mezenkimal kök hücre tedavisi yeni gelişmekte olan bir teknik ve konsepttir. Erken klinik gözlemler olumlu olsa da uzun dönem takip verilerinin henüz yetersiz ve yayınlanmamış oluşu tekniğin şu an için dezavantajları olarak görülmektedir. Yine klinikte kullanım alanları ve endikasyonları net değildir. Birçok dokunun iyileşmesinde örneğin kemik, menisküs, kırık ve tendon vs. mezenkimal kök hücrelerin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Sonuç olarak özellikle biyolojik bir tedavi yönteminin arandığı durumlarda bir alternatif olarak gelecekte kullanımının yaygınlaşacağı inancını taşımaktayız.

KAYNAKLAR

1. Vidal MA, Robinson SO, Lopez MJ, Paulsen DB, Borkhsenius O, Johnson JR, et al. Comparison of chondrogenic potential in equinemesenchymal stromal cells derived from adipose tissue and bone marrow. *Vet Surg* 2008;37(8):713-24.
2. Brady K, Dickinson SC, Guillot PV, Polak J, Blom AW, Kafienah W, et al. Human fetal and adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells use different signaling pathways for the initiation of chondrogenesis. *Stem Cells Dev* 2014;23(5):541-54.
3. Hui JH, Chen F, Thambyah A, Lee EH. Treatment of chondral lesions in advanced osteoarthritis: a comparative study of the efficacy of chondrocytes, mesenchymal stem cells, periosteal graft, and mosaicplasty (osteochondral autograft) in animal models. *J Pediatr Orthop* 2004; 24(4):427-33.
4. Mizuno K, Muneta T, Morito T, Ichinose S, Koga H, Nimura A, et al. Exogenous synovial stem cells adhere to defect of meniscus and differentiate into cartilage cells. *J Med Dent Sci* 2008;55(1):101-11.
5. Izuta Y, Ochi M, Adachi N, Deie M, Yamasaki T, Shinomiya R. Meniscal repair using bone marrow derived mesenchymal stem cells: experimental study using green fluorescent protein transgenic rats. *Knee* 2005;12(3):217-23.

6. Pak J, Lee JH, Lee SH. Regenerative repair of damaged meniscus with autologous adipose tissue-derived stem cells. *Biomed Res Int* 2014;2014:436029.
7. Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. Osteogenic potential of culture-expanded rat marrow cells as assayed in vivo with porous calcium phosphate ceramic. *Biomaterials* 1991;12(2):253-8.
8. Gundle R, Joyner CJ, Triffitt JT. Human bone tissue formation in diffusion chamber culture in vivo by bone-derived cells and marrow stromal fibroblastic cells. *Bone* 1995;16(6):597-601.
9. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N, Kadiyala S. Bone regeneration by im-plantation of purified culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1998; 16(2):155-62.
10. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem* 1994;56(3):283-94.
11. Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *J Orthop Res* 1998;16(4):406-13.
12. Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell-collagen composite. *J Orthop Res* 2003;21(3):420-31.
13. Awad HA, Butler DL, Boivin GP, Smith FN, Malaviya P, Huibregtse B, et al. Autologous mesenchymal stem cell mediated repair of tendon. *Tissue Eng* 1999;5(3):267-77.
14. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(1):74-81.
15. Yoshikawa T, Ueda Y, Miyazaki K, Koizumi M, Takakura Y. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(11):E475-80.