

Mezenkimal kök hücre

Mesenchymal stem cell

Işık Akgün

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Son yıllarda yenileyici tıp ve hüresel tedavi yöntemleri çok hızlı bir şekilde gelişmiş ve tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kullanılan kök hücreler hasarlı olan dokularda doku tamirini gerçekleştirirler. Mezenkimal kök hücreler başka bir dokuda hasar oluşması durumunda bu dokuya geçer ve oluşan hasarı onarmaya başlar.

Anahtar sözcükler: Kıkırdak hasarı; mezenkimal kök hücre; rejenerasyon.

ABSTRACT

Regenerative medicine and cellular treatment methods progressed rapidly in last years and they are started to use worldwide. Stem cells which are used for this purpose, repair damaged tissue. Mesenchymal stem cells migrate to damaged tissue in case of a tissue damage and start to repair the damage.

Keywords: Cartilage damage; mesenchymal stem cell; regeneration.

Mezenkimal kök hücre, erişkin vaziyette kök hücre olup hücrelerin bağ dokularında bulunur. Dokularda destek bölümü olarak bilinen stroma hüresinin de temelini oluşturmaktadır. Bu kök hücreler bulunduğu dokudan hasarlı bir dokuya geçebilmektedir. Kök hücreler hasarlı olan dokularda doku tamirini gerçekleştirirler. Mezenkimal kök hücre olarak tanımlanan bu kök hücrenin keşfi ilk olarak kanda farklılaşabilen öncü bir hücre olarak keşfedilmiştir. Bu kök hücrenin mezenkimal kök hücre olduğuna ise daha sonra karar verilmiştir. 1924 yılında gerçekleşen bu olay Alexander A. Maximow tarafından keşfedilmiştir. 1960'lı yıllarda ise mezenkimal kök hücre hakkındaki çalışmalar daha ileri bir boyut kazanmıştır. Bu çalışmalarla araştırmacılar kültürel ortamda kök hücre çoğaltmayı başarmıştır. Günümüzde halen kullanılmakta olan bu bilgilerin birçoğunun dayanağını oluşturan bu çalışmalar tarihe geçmiştir.

Mezenkimal kök hücrenin özellikleri de şöyledir; bu kök hücreler her ortamda farklılaşma özelliklerine sahiptir. Akciğer, mide ve kemik dokusunda görünüm olarak farklılık kazanırlar. Bu durumun nedeni ortamdaki farklı koşullardır. Yetenekleri kesin değildir ve buldukları her ortama göre de yetenekleri değişebilmektedir. Herhangi bir doku da hasar tespit edildiği takdirde ise başka dokularda da hasar varsa tespit edilebilmektedir. Mezenkimal kök hücreler başka bir dokuda hasar oluşması durumunda diğer dokuya geçer ve bu dokuda oluşan hasarı düzeltmeye ve onarmaya başlar. Mezenkimal kök hücreler nasıl bir uygulama olduğu ise konnektif doku kökenli hücrelerle birçok farklı doku hüresinde farklılaşma ile çözünebilen faktörler salgılayarak doku ve organ birleşmesine yardımcı olarak birçok durumu da lehine çevirerek hem gen aktarımında kolaylık sağlar hem de kalıtsal hastalıklarda birçok alanda oldukça yüksek uygulanma potansiyeli vardır. Bundan dolayı da

uzmanlar arasında bu durum çok büyük ilgi uyandırmaktadır. Hücreler arası doku uyumu gerektiği için biyoteknoloji firmaları tarafından donör havuzları oluşturularak kullanıma açılmıştır.

Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanım açısından avantajları:

- Konnektif doku kökenli olmaları nedeniyle stromal destek sağlayarak ilgili doku hücrelerinin gelişimine ve fonksiyonuna katkı sağlamaları
- Farklılaşma yeteneklerinin fazla olması
 - a) Kendi köken aldığı konnektif doku hücreleri olan kas, yağ, kemik, kıkırdak, stromal hücreler, tendon, ligament vb.
 - b) Diğer doku hücrelerine farklılaşma özelliği (transdiferansiyasyon): Nöron, hepatik, pankreatik hücre vb.
- Hasarlı hücre ile füzyon yeteneği olması
- Çözünebilen faktörler (büyüme faktörleri, sitokin, kemokinler vb.) salgılayarak hasarlı hücre/doku tamirine katkı sağlaması
- Migrasyon özellikleri sayesinde hasarlı dokuya ulaşabilmeleri
- İmmünsüpresif/non-immünojenik özellikte olmaları (çoğunlukla): Bu özellikleri nedeniyle mezenkimal kök hücre klinik kullanımı için insan doku antijeni doku uyumunun şart olmadığı, haploidentik, hatta tamamen insan doku antijeni uyumsuz bireylerden bile mezenkimal kök hücre hazırlanabileceği bildirilmiştir.
- Gen transferi kolaylığı ve dayanıklı olmaları nedeniyle gen tedavisi için uygun olmaları
- Enzimler (ör. Lizozomal enzim) salgılayarak kalıtsal hastalıklardaki enzim defektlerinin yerine koyulabilme potansiyeli

Birçok avantajı olduğu gösterilen bu hücrelerin klinik kullanım açısından en önemli dezavantajı; sayılarının çok az olması nedeniyle *in vitro* kültür ortamında haftalarca süren kültürlerde çoğaltılması gereğidir. Bunun da ciddi bir teknoloji, alt yapı, deneyim gerektirmesi ve maliyetinin fazla olması nedeniyle dünyada ve Avrupa'da az sayıda merkezde klinik kullanıma uygun mezenkimal kök hücre üretimi yapılmaktadır. Bu işlem için gerekli tüm *in vitro* işlemlerin uluslararası kabul edilmiş standart-

larda iyi üretim uygulamaları (Good manufacturing practice; GMP) yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, halen mezenkimal kök hücre tedavileri uygulandığı literatürde bildirilen hasta sayısı oldukça azdır. 2000'li yıllardan sonra başlayan klinik uygulamalarda günümüze kadar 100'ün üzerinde hastada uygulandığı raporlanmıştır. Ancak, gerekli izinlerin alınmadan ve çok uygun koşullarda olmadan da mezenkimal kök hücrelerin özellikle rejeneratif tıp amaçlı kullanımının olduğu da bilinmektedir.

'Kıkırdak hasar iyileşmez' bu cümle klasik ortopedi kitaplarının kıkırdak sorunları bölümünün ilk cümlesidir. Evet bundan 15 sene önce bu tabir doğrudur. Ancak yıllar içerisinde kıkırdağın biyolojisi daha detaylı araştırıldıkça ve öğrenildikçe daha da önemlisi biyolojik tedavi yöntemleri geliştikçe bu anlam değişmeye başladı ve kıkırdak lezyonları tamir edilebilir denmeye başlandı. Özellikle de hücre tedavilerin gelişmesi ve kök hücre teriminin gündeme sık gelmesi ile artık kıkırdak hasarları iyileştirilebilir cümlesi kullanılmaya başlandı.

Gerçekten de son yıllarda yenileyici tıp ve hücre tedavisi yöntemleri çok hızlı bir şekilde gelişmiş ve tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır.

Rejeneratif (yenileyici) tıp hasara uğramış dokuların ve organların biyolojik ürünlerle tedavi edilebilmesine olanak sağlamıştır. Vücudun hasarlanmış hücre, doku ve organlarını kendi kendine onarabilme yeteneği ve kök hücrelerin etkisi incelenerek bu sonuca varılmıştır. Yaşlanma, hastalıklar, travma veya doğuştan bozukluklar nedeni ile fonksiyonlarını yitiren doku ya da organların tamiri ve değişimi için canlı işlevsel dokular üretilmektedir. Yenileyici tıp sadece problem geliştikten sonra hasarın tedavisinde değil aynı zamanda problemlerin oluşmasını engelleyici koruyucu tıp alanında da önemli rol oynamaktadır.

Eklemlerimizin hepsinin yüzeyi hyalin kıkırdak dediğimiz özel bir kıkırdakla kaplanmıştır. Bu kıkırdak bozulmadıkça kişiler eklemlerini sağlıklı bir şekilde kullanırlar ve sporlarını yaparlar. Ancak çeşitli nedenlerle kıkırdak hasarı, spor yaralanmaları, kazalar, enfeksiyonlar, çocukluk çağında geçirilmiş hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve doğuştan gelen hastalık ve deformatelere bağlı olarak gelişebilir. Günümüzde kıkırdak problemleri çok artmıştır özellikle de yük taşıyan eklem olarak bilinen kalça, diz ve ayak bileğinde çok daha fazladır. Bunun iki nedeni vardır, birincisi ortalama yaşam süresinin uzamasıdır ki ülkemizde de ortalama yaşam süresi 80'lere ulaşmıştır, ikincisi ise çoğunluğun spor yapması

ve insanımızın büyük bir kısmının gerekli eğitimi almadan aşırı yüklenmesidir. Bugünkü çalışmalar göstermiştir ki haftada 15 km mesafenin üzerinde koşular, gereksiz fazla ağırlık çalışmaları ve spor aletlerinin bilinçsizce kullanılması sonucunda bu problemler gelişmektedir. Ayrıca profesyonel spor yapma ki burada belirtmek istenen yılda 200 saat üstünde spor yapmadır, yine eklemlelere çok büyük yük getirmektedir. Sonuçta aşırı yüklenme ve kullanma sonucu kıkırdak hasarları gelişmektedir.

Herhangi bir nedenle eklemelerinizde problem başladığında ki bu durumda ilk bulgu ağrıdır hemen doktora gitmelisiniz. Kıkırdak problemlerinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bahsettiğimiz hücre sel tedavilerin zamanında yapılması durumunda kişi tekrar sağlıklı kıkırdağına kavuşmaktadır. Eğer çok geç kalırsa bu tedavinin uygulanması mümkün olmamaktadır.

Yenileyici tıp ve hücre sel tedavi başlığı altında çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler hastanın yaşı, genel durumu, kıkırdak hasarının derecesi ve kişinin beklentilerine göre farklılıklar göstermektedir. Yaş faktörü önemli olmakla birlikte kök hücre kültür uygulamaları dışında çok önemli değildir. Vücut yapısı, vücut kütle indeksi yani aşırı kilolu olmak tedavi başarısını düşürmektedir.

Günümüzde kullandığımız hücre sel tedavi uygulamalarından ayrı ayrı bahsetmek gerekmektedir.

Trombositten zenginleştirilmiş plazma (PRP)

Bu yöntem özellikle birinci ve ikinci derece kıkırdak hasarlarında çok nadir üçüncü derecelerde, tendon yaralanmaları ve aşırı kullanımlarından doğan ağrılarda, akut kas ve yumuşak doku problemlerinde başarı ile kullanılmaktadır. Trombositten zenginleştirilmiş plazma bir hücre sel tedavi yöntemidir ama kök hücre uygulaması değildir. Burada aktif hücreler trombositlerdir ve onların büyüme faktörlerini aktif hale getirmeleri ile işlev görürler. Hastadan alınan kanın işlemden geçirildikten sonra enjeksiyon şeklinde hastanın problemli bölgesine verilmesidir. İşlemden sonra hastanın yatması gerekmemektedir ve günlük yaşamına koruma şartı ile dönebilir. Genelde problem bölgesine göre işlem 1-3 defa uygulanabilir.

KEMİK İLİĞİNİN KULLANILMASI

Ortopedide kıkırdak lezyonlarında, diyabetik ayak yaralarında ve beslenmesi bozulmuş bacak problemlerinde ve de iyileşmeyen yaralarda kulla-

nılır. Burada amaç kemik iliğinden alınan materyalden ki bunu özel iğnelerle alınır, içinde bulunan progenitör hücreleri bir kısmı kök hücredir, özel bir kapalı sistem ile elde edilmektedir. Elde edilen hücre konsantrasyonu hasarlı bölgeye enjekte edilmektedir eğer kıkırdak hasarı ise eklem içine verilir.

YAĞ DOKUSUNUN KULLANIMI

Özellikle kök hücre oranının çok fazla olduğu çok önemli bir kaynaktır. Hastanın yağ dokusunun olduğu karın bölgesinden veya basenlerden alınan 150-200 cc yağ dokusu yine özel sistemler içine alınmakta ve elde edilen kök hücreden zengin hücre konsantrasyonu problemli alana verilmektedir. Son zamanlarda yağ dokusu kıkırdak hasarlarının tedavisinde çok güncel olmuş ve kullanımı artmıştır. Ayrıca yine yaralarda beslenme bozukluğu olan bacaklarda kullanılmaktadır.

KÖK HÜCRE KÜLTÜRLERİ

Yukarıda bahsettiğim yöntemlerin hepsi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve gerekli izinleri verilmiş tedavi şekilleridir. Kullanımların hepsi aynı anda yapılan ve bekleme gerektirmeyen yöntemlerdir. Ama burada tek bir hücre tipi veya pür kök hücre yoktur, bir hücre konsantrasyonudur. Kültürde ise kök hücreler laboratuvarıda çoğaltılır yabancı hiçbir hücre bulunmaksızın sadece kök hücrelerinden oluşan bir uygulama materyali haline getirilir. Bu uygulama iki aşamalıdır, birinci aşamada kişiden biyopsi yapılır bu kemik iliği, yağ veya eklem içindeki sinoviyum dokusundan alınır. Bu alınan doku örneği özel izinlerle yapılmış GMP laboratuvarlarına gönderilir orada son derece steril şartlarda kök hücreler ayrılır ve sonra çoğaltılır. Yeterli sayıya ulaşıldığında istenilen şekilde tekrar doktora gönderilir. İkinci seansta bu hücreler hastaya uygulanır.

Ortopedide kıkırdak lezyonlarında özellikle genç, sporcu kişilerde oluşmuş olan kıkırdak kayıplarında bu kök hücreler özel bir zar üzerine ekilir ve ameliyatla bu hücreli zar kıkırdağın olmadığı yere yapıştırılır dikilir.

Halk arasında kireçlenme denen artrozlarda ise bu hücreler eklem içine enjeksiyon şeklinde de verilir.

Bu erişkin kök hücrelerinin önemi konuldukları yerin özelliğine göre değişime uğramaları ve bozuk olan doku yerine yenisini oluşturmalarıdır. Gerçekten gelecekte çığır açacak bir tedavi yöntemidir.

Bu hücreler ayrıca ödemi de azaltmakta ve ağrı şiddetini düşürmektedir. Diğer bir özellikleri de immün sistemi ayarlayabilmeleridir. Yani bu başkasının kök hücresi bir başkasına kullanılabilir demektir. Şu an'ki mevzuatlar buna müsaade etmemektedir ancak yakın gelecekte yapılabilecektir. Kök hücre uygulamalarında yaş önemli bir faktördür. Yaş ilerledikçe dokulardaki kök hücre sayısı çok azalmaktadır ve yeterli miktara ulaşamamaktadır. Bu yaş sınırı genelde 55'dir, Ama az önce bahsettiğim gibi genç bir kişinin kök hücreleri yaşlı bir kişiye ileride kullanılacaktır.

Kök hücrelerin yaşla azalmasına karşı ikinci bir iyi haber ise doku bankacılığıdır. Yaş sınırını geçmeden dokunuzun çok küçük bir kısmını doku bankalarına vererek koruma altına aldırabilirsiniz ve bu doku daha sonra kök hücre olarak size kullanılabilir.

Çok yakın bir zamanda ülkemizde de doku bankacılığı kurulmuş olacak.

Tüm bu hücresel tedavilerin uygulanması için hemen hemen tek şart doktora erken başvuru, erken tanı ve tedavidir. Bu sayede eklemlerinizi genç kalır ve uzun süre sporunuzu da yapabilirsiniz. Kireçlenmelerde de yine bu tedavilerin uygulanması ağrıyı azaltacak doku yenilemesi yapacak ve eklemin daha erken yaşlanmasını engelleyecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.