

## Otolog kök hücre tedavisi ve cerrahi miyokardiyal revaskularizasyon

### *Autologous stem cell therapy with surgical myocardial revascularization*

Memeli kalbinin onarım kapasitesi olmayan postmitotik bir organ olduğu inancı, son yıllarda yapılan çalışmalarda erişkin kalbinde mitotik hücrelerin varlığının gösterilmesi ile yıkılmıştır. Benzer çalışmalarda erişkin kardiyomyositlerinin onarım kapasitesinin, epitelyal ve kemik iliği hücrelerine göre daha düşük olduğu da ifade edilmiştir. Kalpte hasar sonrası doğal olarak işleyen dinamik bir onarım işlemi vardır, ancak klinik yanıt olarak bu doğal onarım mekanizması yetersizdir. Kalp yetersizliği gibi dejeneratif hastalıklarda alternatif tedavi arayışlarında onarımsal (rejeneratif) tıp ön plana çıkmaktadır. Onarımsal tıp terimi, hastalıkları tedavi etmek yerine iyileştirmek ve ortadan kaldırmak için kullanılan stratejileri ve metodolojileri kapsar. Bir başka ifadeyle, hastalıklı organ veya dokuda homeostazisin yeniden kurulmasını amaçlar. Bu perspektiften bakıldığında tüm kök hücre çalışmalarında da ortak amaç, hasta yaşam kalitesinin ve hastalık prognozunun iyileştirilmesi, pek çok konjenital veya edinsel hastalıkta tam iyilik halinin sağlanması olarak özetlenebilir.

Anadolu Kardiyoloji Dergisi Aralık 2009 sayısında yayınlanan çalışmada (1), araştırmacılar koroner baypas cerrahisi (KABG) ile eş zamanlı otolog kemik iliği mononükleer hücre (OKİMH) implantasyonu uygulamalarının orta dönem sonuçlarını aktarmışlardır. Araştırmacılar, KABG ile eş zamanlı hücre tedavinin sol ventrikül kontraktıl fonksiyonlarında kontrol grubuna göreli olarak %7 oranında anlamlı bir artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Koroner baypas cerrahisi ile eş zamanlı yapılan hücre tedavilerin başarı ölçütlerini tanımlamada karşılaşılan en önemli sorun, elde edilen pozitif sonuçların hücre tedavisiye mi yoksa eş zamanlı yapılan KABG'ne mi bağlı olduğunun tespit edilmesidir. Kontrol gruplu çalışma yöntemleri ile karşılaştırmalı değerlendirmeler sayesinde hücre tedavinin sağladığı katkıya yönelik indirekt bulgular elde edilebilmektedir. Araştırma grubumuzun yaptığı ve 5 yıllık takiplerini yansıttığımız çalışmada, KABG yapılmayan ungraftabl koroner arter sahalarına uygulanan OKİMH tedavisinde elde edilen pozitif sonuçların pürifikasyonu göreli olarak sağlanabilmiştir (2). Ancak bu sorunun çözümünde ideal yaklaşım, kök hücrelerin hasar bölgesinde fonksiyonel etkinliği

gösterebilecek hücre işaretleme ve görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde mümkün olabilecektir. Bu bağlamda bugüne kadar implante edilen kök hücrenin fonksiyonel etkinliğini gösterebilecek uzun süreli bir metodoloji tanımlanamamıştır.

Son yıllarda kök ve öncül hücrelere olan ilgi ve araştırmalar, bu hücre grubunun, uzun sürelerde kendilerini yenileme (self-renewal) ve farklı hücre tiplerine farklılaşabilme (diferansiyasyon) gibi davranışsal özellikleri sayesinde inanılmaz boyutlarda artmıştır. Onarımsal tıp açısından embriyonik veya erişkin kök hücrelerin tedavi edici potansiyeli olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur. Buna rağmen insanlarda yapılan klinik uygulamalarda, kök hücrelerin kasılan miyokard dokusuna farklılaşması konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Bu tartışmaların dayandığı temel nokta, miyokardiyal hasarda kök hücre uygulamaları ile "orta derecede" olumlu klinik sonuçların elde edilmiş olmasıdır. Bu nedenle klinik kök hücre uygulamalarının değerlendirilmesinde daha dikkatli yorumlara gereksinim vardır. Konuyla ilgili çok önemli gelişmeler kaydedilirken, kök hücre aracılı kardiyak ve vasküler rejenerasyonun karmaşık ve dinamik moleküler mekanizmalar aracılığı ile olduğu da unutulmamalıdır. Transplante edilen hücrelerin hedef organlardaki fonksiyonel katkılarının moleküler temelleri, bilim insanlarının yanıt bulması gereken en önemli konu başlıklarından biridir.

Klinik kök hücre çalışmalarına genel olarak bakıldığında kullanılan hücre tipi, kemik iliği eldesi, implantasyon teknikleri, hücre sayısı ve çalışma sonlanım noktaları arasında ciddi farklılıklar bulunmasına karşın genel görüş hücre tedavilerden sonra semptomatik iyilik sağlandığı yönündedir (3). Kalpte kök hücre uygulamalarında olası etki mekanizmalarının; implante hücrelerin kalpte bulunan tüm hücre tiplerine olası diferansiyasyonu, parakrin sinyal yollarının aktifleşmesi (VEGF, bFGF, angiopoietin gibi), infarkt sınır zonunda apoptozisin önlenmesi (4), implante edilen hücrelerin kalpte bulunan hücrelere füzyonu, kalpte bulunan kök hücre nişlerinin stimülasyonu ile endojen onarımın tetiklenmesi (5) mekanizmaları aracılığı ile ilgili olduğu spekülasyon olarak öne sürülmektedir. Bu mekanizmaların tam

**Yazışma Adresi /Address for Correspondence:** Dr. Serkan Durdu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kalp Merkezi, Dikimevi, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 312 595 71 59 Faks: +90 312 362 56 39 E-posta: serkandurdu@gmail.com

© Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

olarak açıklığa kavuşturulması ve manipüle edilebilmesiyle klinik uygulamalarda hücresel tedavilerin başarısının artırılması mümkün olabilecektir.

Kök/öncül hücreler ile non-hematopoiyetik doku onarımını gerçekleştirme sürecindeki moleküler olaylar, halen yeterince açıklığa kavuşturulamamış gizemli ve karmaşık mekanizmaları içermektedir (6). Erişkin kök hücrelerin kardiyomiyositlere dönüşümü yolculuğundaki aşamalar ve moleküler yolların açıklığa kavuşturulması ile akut miyokard infarktüsü, iskemik veya dilate kardiyomiyopati gibi pek çok kardiyovasküler hastalıkta alternatif tedavi çözümleri üretmeye olanak sağlanacaktır. Öte yandan, hangi hastalıkta hangi progenitor hücre grubunun kullanılacağı, progenitor hücrelerin hedef organa hangi yolla ulaştırılacağı, hastalığın hangi sürecinde kök hücre uygulanacağı gibi soruların yanıtlanmasıyla hücresel tedavilerden elde edilecek başarı umut edilen seviyelere ulaşabilecektir.

Çalışma, KABG ile eş zamanlı hücresel tedavi uygulamalarının uzun dönem sonuçlarını aktarmaktadır (1). Gelişen bilimsel süreç içerisinde onarımsal tıp başlığı altında önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerin büyük bir kısmını koroner arter hastalığı nedeni ile hasar görmüş miyokarda rejenerasyon amaçlı uygulamalar oluşturmaktadır. Bu bağlamda, hücresel temelli tedavi uygulaması olan bu çalışmanın literatüre katkısı önemlidir. Çalışmada, KABG ile eş zamanlı hücresel tedavi uygulaması sonucunda kaydedilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artışın, hücresel tedavi sayesinde mi olduğu ancak işaretli hücrelerin kullanılması ve uygulama sonrasında onarım bölgesinde bu hücrelerin gösterilmesiyle söylenebilir. Sonuç olarak kardiyak hasarda hücresel tedavilerin etkinli-

ğini göstermek amacıyla daha geniş kapsamlı ve farklı hücre gruplarının karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, multidisipliner araştırmalara gereksinim vardır.

**Serkan Durdu<sup>1,2</sup>, Günseli Çubukçuoğlu Deniz<sup>2</sup>, Ahmet Rüçhan Akar<sup>1</sup>**  
**<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,**  
**<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Temel Biyoteknoloji,**  
**Ankara, Türkiye**

## Kaynaklar

1. Yerebakan C, Uğurlucan M, Kaminski A, Westphal B, Liebold A, Steinhoff G. Otolog kök hücre tedavisi ve cerrahi miyokardiyal revaskularizasyon-Rostock Üniversitesi tecrübesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 457-64.
2. Akar AR, Durdu S, Arat M, Kılıçkap M, Küçük NO, Arslan O, et al. Five-year follow-up after transepical implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 633-43.
3. Akar AR, Durdu S, Çubukçuoğlu Deniz G, Aslan A, Akçalı KC, Özyurda U. Failing heart; remodel, replace or repair? *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8 Suppl 2: 148-57.
4. Akar AR, Durdu S, Çorapçuoğlu T, Özyurda U. Regenerative medicine for cardiovascular disorders-new milestones: adult stem cells. *Artif Organs* 2006; 30: 213-32.
5. Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4 Suppl 1: 21-6.
6. Çubukçuoğlu Deniz G, Durdu S, Akar AR, Özyurda U. Biotechnology and stem cell research: a glance into the future. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 297-302.