

Hücresel Kardiyomiyoplasti ve Kök Hücre Tedavisi

CELLULAR CARDIOMYOPLASTY AND STEM CELL THERAPY

Dr. İ. Türkyay ÖZCAN,^a Dr. Sabri SEYİS,^a Dr. Burak AKÇAY^a

^aKardiyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) günümüzde önemli bir sağlık problemidir ve sık hastaneye yatışın önde gelen nedenidir. Bu durumun en önemli nedeninin miyokarda ciddi boyutta hasar oluşturan akut miyokard infarktüsü olduğu kabul edilir. Güncel gelişmiş tedavi olanaklarına rağmen (ilaç, anjiyoplasti, destekleyici cihazlar, cerrahi) ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Temel fizyopatolojik değişiklik olan fibroze hala etkin bir çözüm bulunamamıştır. Son döneme kadar miyositlerin postmitotik bir organ olduğu ve rejenerasyon yeteneğinin olmadığı düşünülürdü. Fakat güncel çalışmalarda belli oranda rejenerasyon yeteneklerinin olduğu belirlendi. Bu amaçla yapılan bir dizi çalışmada farklı kök hücre tipleri denenmiş ve başarılı sonuçlar açıklanmıştır. Önce hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiş ve daha sonra insan çalışmaları başlatılmıştır. Amaç kardiyak fibrozisi önleyerek hasara uğramış miyokarda rejenerasyonu ortaya çıkarmaktır. Çalışmalar sonucu farklı hücresel tedavi seçenekleri ve sitokinlerle ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu tedavilerin etkinliğini, güvenliğini ve faydalarını netleştirmek için büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipotent kök hücreler; miyokard infarktüsü; konjestif kalp yetmezliği

Abstract

Congestive heart failure (CHF) is an important health problem and is one of the leading causes of hospitalization. CHF is usually consequence of substantial myocardial infarction that causes serious injury. Despite enormous progress in the modern day cardiovascular therapeutics and interventions, CHF still remains an important cause of death. The main physiopathological mechanism, fibrosis, has not been solved yet. Until today myocytes have been excepted as postmitotic cells and deprived of capacity of regeneration, however recent studies showed that they somehow have limited capacity of regeneration. Studies targeting this subject used different types of stem cells and announced succesful results. Interest about this topic first started with animal models and after satisfactory results, human studies have been started. Aim in these efforts was prevention of cardiac fibrosis and to reveal regeneration in injured sites of myocardium. Hopeful results have been obtained with different cellular therapy strategies and cytokines, however, for efficacy, safety and benefits of these therapies large randomized clinical studies are needed.

Key Words: Multipotent stem cells; myocardial infarction; heart failure, congestive

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:68-76

Terminal dönem iskemik kardiyomiyopatilerin medikal tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen hastalığın prognozu halen oldukça kötüdür. New York Heart Association (NYHA) klas 3-4 konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda yıllık mortalite oranı %40'a yaklaşmaktadır. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) modern tedavilere rağmen infarktüs sonrası infarkt bölgesi ve sol ventrikül

kavitesi genişlemekte ve kalp yetmezliği oluşmaktadır.¹ Bu hastaların tedavisi için öngörülen kalp nakli ise yalnızca küçük bir gruba uygulanabilmektedir. Artan hasta sayısı ve sağlık harcamalarında kalp yetmezliğine yönelik artan maliyet yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.^{2,3} Yakın geçmişte bu ölümcül hastalığın tedavisine, genetik bilimi ve doku mühendisliği yeni ve olumlu bir bakış açısı getirmiştir. Postmitotik bir organ olarak kabul edilen kalbin miyokardiyal hücrelerinin yenilenmesini ve yeni damar oluşumunu hedefleyen hücresel kardiyomiyoplasti ve kök hücre tedavi stratejileri son dekada oldukça popülerite kazanmış ve dikkatlerin bu konuya yönelmesine neden olmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İ. Türkyay ÖZCAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD,
33070, MERSİN
iozcan@mersin.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

İnsan vücudunda farklı hücre tiplerine dönüşebilme ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip öncü hücrelere kök hücre denmektedir.^{4,5} Bu hücreler kontrol edilebildiği takdirde laboratuvar ortamında istenilen hücre türüne dönüştürülebilir. Ancak kök hücrelerin transdiferansiyasyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

Kök hücre başlığı altında 3 gurup hücre türünden bahsedilebiliriz;

1- Totipotent hücre: Fertilizasyonu izleyen ilk 4-5 gün içinde oluşan hücrelerdir. Uterusa yerleştirildiğinde tek başına bir organizma oluşturabilir.

2- Embriyonik kök hücre: Fertilizasyonun 5. gününden sonra meydana gelen hücrelerdir. Gerekli ortam sağlandığında bilinen yaklaşık 200 hücre türüne dönüşebilirler. Bu yüzden pluripotent olarak da adlandırılırlar.

3- Progenitör hücre: Daha ileri gelişim aşamalarında ortaya çıkarlar, insan vücudunda ancak belirli birkaç hücre türüne dönüşebilmelerine rağmen gerekli ortam ve sinyaller sağlandığında çok daha fazla hücre türüne dönüşebilirler.

Kardiyomiyositlerin miyokardı rejenere etmek için çoğalmasında remodelling'in zararlı sonuçlarını azaltabilir. Bunu sağlayabilmek için 3 farklı strateji uygulanabilir. Bunlar; nekrotik miyokard transplante edilen hücre ile yer değiştirebilir ve bu hücreler kardiyomiyositlere diferansiye olur veya neovaskularizasyonu indükler; kemik iliğinden kök hücre mobilizasyonu, yönlendirilmesi ve infarkt alanına yerleşimini arttıran sitokinler kullanılabilir (G-CSF-SCF) veya miyokardiyal nekroz sonrası endojen onarım süreci kardiyomiyosit çoğalmasını uyaran insülin benzeri büyüme faktörü ve hepatosit büyüme faktörleri gibi spesifik büyüme faktörleri ile de güçlendirilebilir.

Kök Hücre Migrasyonunun Mekanizması

Kök hücre migrasyonunda 'homing' süreci ön plana çıkmaktadır. Homing süreci iskemi veya hasarlı dokuya kök hücrelerin migrasyonunu ve yerleşimini içermektedir, iskemi ise bu hücreleri büyüme ve fonksiyon görebilmesi için gerekli olan mikro çevreyi hazırlar.⁶

İnfarkt alanından salgılanan sitokinler, artmış vasküler permeabilite ve adezyon moleküllerinin

ekspresyonu homing sürecini stimüle eder. Özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stromal cell derived faktör-1 hipoksik dokuda artarak bu faktörlerin homing sürecinde kök hücreler için gerekli sinyali sağladığı hipotezini desteklemektedir.⁷⁻¹¹

Hücresele kardiyomiyoplastinin faydalı etkilerinin olası mekanizmaları şöyle özetlenebilir.¹²⁻¹⁷

Ventriküler yeniden şekillenme üzerine etki göstererek;

1- İnfarkt alanının fibrozis ve büyüklüğünü azaltırlar,

2- Global ventriküler dilatasyonu azaltırlar,

3- Miyokardiyal duvar kalınlığını arttıırlar,

4- Ekstraselüler matriks oluşumunu düzenlerler.

Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi;

1- Miyokardiyal duvar gerilimini ve elastisitesini artırır. Öncelikle diyastolik fonksiyon düzelir,

2- Bölgesel ventriküler duvar hareketini iyileştirir,

3- Global ventriküler kontraksiyonu artırır.

Donör Hücreler

1- Miyoblastlar: Miyoblastlar iskelet kası miyositlerinin öncülleridir. Yüksek proliferasyon kapasitesine sahiptirler, kas biyopsisi ile kolayca elde edilebilirler (otolog). Kolay elde edilebildikleri için tercih sebebidirler. Ayrıca miyoblastlar iskemiye oldukça dirençli olmalarından dolayı hasar sonrasında çoğalabilme yeteneğine sahiptirler. Miyoblastlar implante edildiği zaman ilk faydalı etki diyastolik disfonksiyon üzerinde gözlenmektedir. Takiben kas tübüllerinin ve liflerinin oluşması ile sistolik performans da artmaktadır. Ancak sol ventrikül (LV) performansındaki artmanın greftin senkron kasılmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı net değildir, çünkü bilinmektedir ki miyoblastlar spontan kontraksiyon yeteneğine sahip değildir ve denerve olan miyoblastlar progresif olarak atrofiye gitmelidirler. 2000'de yapılan bir çalışmada miyoblastların LV fonksiyonlarını düzeltmede fetal kardiyomiyositler kadar

etkili olduğu görülmüştür ancak gap junction destekli elektriksel ilişkiyi gösteren connexin 43 ekspresyonunun olmadığı görülmüştür.¹⁸ Miyoblast transplantasyonunun MI sonrası skar incelmelerini önlediği, yeniden şekillenmeyi sınırlandırarak kardiyak performansı arttırdığı da gösterilmiştir.¹⁹

2- Fetal kardiyomiyositler: Skar dokusunu sınırlandırıp, kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği, infarkt alanının %40'ını kaplayan kardiyak doku ve kan damarları oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.²⁰ Normal kardiyak miyositlerle gap junction oluşturup (connexin 43 ekspresyonu gösterilmiştir), senkronize kontraksiyon sağlayabilirler. Ancak bu hücre grubu ile ilgili sorun immün reddinden kaynaklanmıştır. Tüm çalışmalarda immünsüpresif tedavi kullanılmasına rağmen kısmi veya tam rejeksiyon görülmüştür. Elde edilmesi zordur ve bu konu ile ilgili hala etik sorunlar mevcuttur.

3- Endotelyal Progenitör Hücreler (EPH): Endotelyal progenitör hücreler periferik kanda dolaşarak neovaskülarizasyona katkıda bulunurlar. Akut miyokard infarktüsü sonrasında kemik iliğinden periferik kana artmış mobilizasyon mevcuttur.²¹ Bu olaydan sorumlu olan mekanizmanın artmış miyokardiyal vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu olduğu düşünülmektedir.²² Bu doğal süreci hızlandırıp, infarkt ilişkili artere konsantrasyon dozlarında bu hücreleri vermenin faydalı klinik etkileri olabilir. Bir çalışmada G-CSF kullanılarak EPH'lerin kemik iliğinden mobilizasyonu sağlanmış ve bu hücreler infarkt alanına göç edip, endotelyal hücrelere dönüşmüş, kapiller oluşumu artırarak infarkt çevresindeki alanda apoptotik kardiyomiyositlerin sayısını azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda yeniden şekillenmede azalma olmuş, tüm bu iyileşmelerin sonucu olarak ventriküler fonksiyonlarda düzleme görülmüştür. Neovaskülarizasyondaki rollerine ek olarak EPH'ler kardiyomiyositlere dönüşerek miyokardiyal rejenerasyona katkıda bulunurlar.²³⁻²⁵

4- Embriyonik kök hücreler: Fertilizasyonun 5. gününde açığa çıkarlar ve pek çok sayıda hücreye farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Embriyonik kök hücrelerin VEGF gibi kardiyoprotektif faktörlerin de salgılanmasına aracılık ettiği ve miyokardiyal kontraktilete düzelmeye neden

olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada embriyonik kök hücrelere VEGF eklenmesinin infarkt sonrası miyokarda fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı gözlenmiştir.^{26,27} Şu anda insanlarda kullanımları yoktur, immünsüpresyon gerektirir, insanlarda hayvan deneylerindeki kadar etkili olmamaktadır, teratoma riski ve etik sorunlar mevcuttur.

5- Yetişkin mezenkimal kök hücreleri: Kemik iliği stromal hücreleri olarak da bilinir. Yetişkin mezenkimal kök hücreleri farklı dokulara dönüşebilir, çoğalabilme kapasitelerine sahiptirler. Otolog transplantasyon için kullanılabilirler. Bu hücreler in vitro olarak kardiyomiyositlere, endotelyal hücrelere ve düz kas hücrelerine dönüşebilirler (5-azacytidine bu süreci hızlandırmak amacıyla kullanılabilir). Domuzlara implante edilen mezenkimal kök hücreleri konakçı miyokardiyumuna yerleşebilir ve miyojenik kökene farklılaşabilir. Bu, miyokard infarktüsü sonrası kas-spesifik proteinlerin ekspresyonu, kontraktil disfonksiyonun ve patolojik incelmelerin azaltılması ve inotropik fonksiyonun iyileşmesi ile gösterilmiştir.²⁸⁻³² İnsan mezenkimal kök hücreleri ile fetal kardiyomiyositlerin beraber transplantasyonu kardiyak fonksiyonlarda daha fazla bir iyileşme ile sonuçlanmıştır.³¹ Kardiyomiyosit yenilenmesi, skar alanı azalması ve neovaskülarizasyona ek olarak, mezenkimal kök hücre transplantasyonunun sempatik sinir yoğunluğunu artırarak miyokardiyal fonksiyonu iyileştirdiği düşünülür. Mezenkimal kök hücreleri atriyum ve ventriküllerde kardiyak sinir oluşumunu ve atriyal sempatik uyarı oluşumunu artırır. Heterojen sempatik sinir oluşumu otomatiziteyi, tetiklenmiş aktiviteyi, miyokardiyal hücreler arasındaki iletim hızını etkiler ve bunlar ölümcül ventriküler aritmiler için birer kaynak oluşturur.³³⁻³⁵

Kök Hücrelerin Veriliş Yolu

1- İntramiyokardiyal enjeksiyon: Bu metod invaziv bir metoddur, cerrahi işlem planlandığında önerilen veriliş yolu olabilir. Büyük miktarlarda hücre transplantasyonu yapıldığında embolizasyon riskinden dolayı iskelet kas hücrelerinin direkt intramiyokardiyal verilmesi daha elverişli bir yol-

dur.³⁶ Daha düşük miktarlarda hücre implantasyonunda istenen etkileri elde etmek için intramiyokardiyal enjeksiyon gerekli olabilir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilir, çünkü kronik süreçte AMI'dan farklı olarak homing olayı daha güçsüz ve etkisizdir, sonuçta greft miyokarda diğer yöntemlerle başarılı şekilde yerleştirilemeyebilir. Direkt intramiyokardiyal enjeksiyon basit bir işlemdir, hedef bölgelerin gözetlenmesi ve direkt görülmesine olanak sağlar.³⁷ Ancak hücre adaları oluşturarak elektriksel instabiliteye yol açabilir ve sonuçta ventriküler taşiaritmilere neden olabilirler. Ayrıca açık kalp operasyonunun tüm potansiyel riskleri bu işlem için de geçerlidir.³⁶

2- İntrakoronar enjeksiyon: Cerrahi olmayan basit bir yöntemdir. Klinik pratikte diğer yöntemlere üstün görünmektedir. Miyokard infarktüsü sonrası balon kateteri ile düşük basınç altında 2-3 dk beklenerek infarkt ile ilişkili artere selektif intra-koronar enjeksiyon yapılabilir (3 boyutlu haritalama NOGA kateter sistemi kullanılarak transendokardiyal da uygulanabilir).³⁷ İnfarkt ile ilişkili artere intrakoronar enjeksiyon kök hücrelerin infarkt sınırına homojen bir şekilde yerleşmesine olanak verir. Bu, olog progenitor, miyoblast ve kemik iliği kök hücrelerinin intrakoronar infüzyonu ile ilişkili taşiaritmilerin olmayışını açıklayabilir.³⁸

Bu yöntem ile ilgili hala çözümlenmemiş noktalar ise; hücrelerin optimal sayısı, infüzyonun optimal süresi ne olmalıdır ve koroner perfüzyonun etkilenip miyonekroz oluşturup oluşturmayacağı sorularının cevabıdır. Bu konularda hala fikir birliği sağlanamamıştır.

3- İntravenöz enjeksiyon: Daha basit ve daha az invaziv bir yöntemdir.²³ İşlem gerektiğinde tekrarlanabilir. Bu veriliş metodunda optimal kök hücre dozu özellikle önemlidir. Bununla beraber uzun dolaşım zamanından dolayı, kök hücreler non-kardiyak organlara yönelip kaybolabilir ve infarkt alanına ulaşmada yetersiz kalabilir. Bu konudaki endişeler hala giderilememiştir.

4- Transkateter intramiyokardiyal yaklaşım: Bu yöntem için düzenlenen kateter henüz

yeni olup, araştırmaları devam etmektedir. Floroskopi altında femoral ven yoluyla uç kısmına intravasküler ultrasound (IVUS) probu eklenmiş bir kateterle kalbe ulaşılarak koroner sinüsten kardiyak venlere girilir ve hücreler enjekte edilir. Arter venle birlikte seyrettiğinden infarkt alanına ulaşmak nispeten kolaydır.³⁹

5- Yeni bir yaklaşım: İnvaziv olmayan bir yöntemle Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) ve Stem Cell Factor (SCF) enjeksiyonlarıyla kök hücreler kemik iliğinden mobilize edilebilir; G-CSF zaten klinikte kök hücrelerin spesifik hücre türlerine diferansiyasyonunda yaygın olarak kullanılan bir ajandır.⁴⁰ Bir hayvan çalışmasında bu ajanların kullanımı ile mortalite, infarkt boyutunda, sol ventrikül dilatasyonunda ve atım hacminde iyileşme sağlanmıştır.⁴¹ Aynı zamanda bu yolla oluşan kardiyomyositlerde connexin oluşumu da gözlenmiştir; bu da bize gap junction varlığını işaret eder.

Hasta Seçimi

Hasta seçimi konusunda ortak bir görüş birliği ve uygulama yoktur ancak özellikle iskemik kardiyomyopati hastalarda hasta seçiminde göz önüne alınabilecek kriterler şöyle özetlenebilir; ventrikül ortalama alanının 1/3'ünü tutan infarktüs alanının olması (ortalama 12-18 cm²), ventrikül septumu tutulmamış infarktler (ventrikül septumu tutulmuş olan infarktlerde enjeksiyon uygun değildir), NYHA klas 2-3 semptomların varlığı (anjina var/yok), sol ventrikül duvar kalınlığı > 4 mm olması (rüptür riski açısından) ve ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %20-40 arasında olması uygun kriterler olarak benimsenmiştir ancak bu kriterler dikkate alınmakla birlikte hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme yapılması önerilmektedir.⁴²

Klinik Çalışmalar

Klinik çalışmaların çoğu Asya ve Avrupa'da yapılmıştır. Çalışmaların pek çoğunun da dizaynında kontrol grubu yoktur. Bu dizayn çalışmalarının etkinlik ve güvenliğini azaltmaktadır.

1- Tek Başına Kök Hücre Tedavisi: Tse ve ark.nın yaptıkları çalışmalarında 8 koroner arter hastalığı (KAH) sahip birey (stabil anjina pektoris (SAP) + EF > %30; 5'ine daha önce perkütan ko-

roner anjiyoplasti (PTCA) yapılmış) NOGA kateteri kullanılarak, 11 farklı alana enjeksiyon yapılmış ve hastalar 3 ay takip edilmişler. Hastaların anjinal şikayetlerinde ve nitrat ihtiyaçlarında azalma olmuş. Manyetik rezonans (MR) incelemesinde sol ventrikül duvar kalınlığı ve duvar hareketlerinde iyileşme saptanmasına karşın EF aynı kalmıştır.⁴³

Fuchs ve ark.nın çalışmalarında ilerlemiş 10 KAH hastası Kanada sınıf 3-4 anjina tarif ederken, en az bir > %70 lezyona sahipti ve lezyonlar revaskularizasyona uygun değildi. Hepsinde koroner arter bypass operasyonu (CABG), 9 hastada ise perkütan koroner girişim (PCI) öyküsü mevcut olan hastalara NOGA kateteri kullanılarak perkütan yolla 12 ayrı yere kemik iliği mononükleer hücresi implante edilmiş. Üç aylık takip sonunda 8 hastada sınıf 3'den sınıf 2'ye iyileşme gözlenirken, 9 hastada efor kapasitesi artmış, ancak EF' da anlamlı değişiklik saptanmamış.⁴⁴

Beran ve ark.nın yaptıkları çalışmalarında 57 erkek hasta anterolateral miyokard infarktüsü tanısı ile hospitalize edilmiş ve ortalama 2. saatte trombolitik tedavi almışlardı. 6.haftada NOGA kateter ile 12 farklı yere otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmış, 6. ayda hastalar tekrar NOGA ile değerlendirildiğinde artmış viabilite tespit edilmişti. Sintigrafide perfüzyon defekti ortalama %34'den %25'e gerilemişti, EF ise ortalama %33'den %41'e yükselmişti.⁴⁵

2- CABG ile Birlikte Kök Hücre Tedavisi:

Hamano ve ark.nın çalışmasında CABG uygulanacak 5 hastaya aynı seansta otolog kemik iliği transplante edilmiş. 3 hastada 1 yıllık takip sonunda kardiyak fonksiyonlarda anlamlı iyileşme sağlanırken, komplikasyon gözlenmemiş.⁴⁶

2002'de yayımlanan çalışmada miyokard infarktüsü geçirmiş ve CABG uygulanan 14 hastaya operasyon sırasında sternumlarından alınan otolog kemik iliği hücreleri miyokardiyal skar alanına implante edilmiş. Hastalar bazal, 6. hafta ve 10. ayda dobutamin stres ekokardiyografi testi ile değerlendirilmiş ve global duvar hareket skorlarının sırasıyla 1.9, 1.6, 1.6 olduğu tespit edilmiş. Bölgesel duvar hareket skorlarının da 2.4, 2.1 ve

2.1 olduğu gözlenmiş. Hastalarda aritmi gözlenmemiş.⁴⁷

Stemm ve ark. 12 hastaya CABG esnasında otolog kemik iliği implante etmişlerdir. Sol ventrikül fonksiyonu bozuk olan hastalardaki iyileşmenin daha iyi olduğu gözlenmiş ancak hasta sayısı az olduğu için ve kontrol grubu olmadığı için hastaların esas CABG'den mi fayda görüp görmediği net değildir.⁴⁸

Özbaran ve ark.nın 6 hastada CABG esnasında anastomoz etrafındaki miyokard dokusuna kemik iliği hücreleri implantasyonu ile yaptıkları çalışmanın sonucunda 3 hastada hem semptomatik olarak hem de sol ventrikül atım hacminde iyileşme saptanmıştır.⁴⁹

3- PCI ile Birlikte Kök Hücre Transplantasyonu:

Chen ve ark.nın çalışmaları bu güne kadar ki en büyük seriyi kapsamaktadır. Semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde başvuran 78 hastanın 69'u çalışmaya alınmış. Tüm hastalardan 60 ml kemik iliği aspiratı alınarak 10 gün inkübe edilmiş. Kateterle infarkt ilişkili artere 6 ml heparinize salin içinde verilmiş. Kontrol grubuna 6 ml SF verilmiş. 69 hastanın 34'ü çalışmaya alınırken 35 hasta kontrol grubu yapılmış. Hastalar 3. ve 6. ayda ekokardiyografi ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile değerlendirilmiş. Takiplerde komplikasyon ve ölüm gözlenmemiş. Hipokinetik, diskinetik ve akinetik alanlarda anlamlı azalma olurken (ortalama %35'den %13'e) EF %49'dan %67'e yükselmiş. PET'te perfüzyon defekti 185 cm²'den 134 cm²'ye gerilemiştir.⁵⁰

2004'de yapılan TOP-CARE-AMI çalışmasında başarılı PCI uygulanan 59 miyokard infarktüsülü hasta 2 gruba ayrılarak mekanik tedaviden 3-7 gün sonra bir gruba (n: 30) dolaşımdaki progenitör hücreler intrakoroner yolla implante edilirken diğer gruba (n: 29) kemik iliği orijinli hücreler intrakoroner yolla verilmiş. 1 yıllık takip sonunda sol ventrikül atım hacminde belirgin artma, sistol-sonu volümde belirgin azalma ve infarkt alanında azalma her iki tedavi grubunda benzer bulunurken, tedaviye bağlı komplikasyon gözlenmemiş.⁵¹ Bu çalışmanın sonucu şöyle yorumlanabilir; dolaşımdaki progenitör hücreler en az kemik

iliği orijinli hücreler kadar etkili gibi görünmektedir.

Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen kök hücre tedavisinde hala çözümlenmemiş sorular mevcuttur; Hücreler ne zaman transplante edilmelidir? Optimal donör hücre hangisidir? Kök hücrelerin optimal veriliş yolu hangisidir? Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kök hücre tedavisi faydalı olur mu? Kök hücre tedavisi uzun dönemde güvenli ve etkin midir? Hücreler ne zaman transplante edilmelidir?

Optimal zaman tam olarak bilinmemekle birlikte AMI sonrası 7-14 gün içinde verilmesi en uygun zaman olarak değerlendirilmektedir. İlk 48 saatte aşırı inflamasyondan dolayı kök hücre rejenerasyon kapasitesi engellenebilir.⁵² Kök hücreler yoğun skar dokusu oluşmadan verilmelidir (AMI sonrası 14 gün).⁵³ Kök hücrelerin elde edilmesinden implantasyona kadar geçen süre uzarsa artmış enfeksiyon riski doğabilir.³⁶

Optimal donör hücre hangisidir sorusu hala çözümlenmemiştir. Her potansiyel donör hücrenin kendine özgü etik, biyolojik, teknik kısıtlamaları ve avantajları vardır.⁵⁴ Önümüzde duran en önemli engellerden birisi hastalardan elde edilebilen az sayıdaki kök hücreyi başarılı transplantasyon yapma zorunluluğudur. Bu sorunun üstesinden sitokin ve bazı mediatörler (G-CSF&SCF) kullanılarak gelinebilir.⁵⁵ Ancak kök hücrelerin laboratuvar ortamında çoğaltılması intrinsik karakterlerini kaybedip, hasarlı dokuyu onarma kabiliyetlerinin yitirilmesine neden olabilir.⁵⁶

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kök hücre tedavisi faydalı olur mu sorusunun cevabı çok iyi bilinmiyor. Fakat yapılan birkaç hayvan deneyinde kök hücre tedavisi ile miyokardiyal iyileşme gösterilmiştir. Menasche ve ark. çalışmasında hücre implantasyonunun yapılmış olduğu skarların %63'ünde ekokardiyografik olarak iyileşmiş sistolik kalınlaşma izlenmiştir.⁵⁷

Kök hücre tedavisi çok etkin gibi görünmesine karşı güvenilirliği ile ilgili hala ciddi soru işaretleri mevcuttur. Kök hücrelerin istenmeyen bir şekilde fibroblastlara dönüşmesi skar dokusunun ilerlemesine (skar içinde skar) ve ventriküler taşiaritmi

riskinin artmasına neden olabilir.⁵⁸ Potansiyel kardiyak aritmi nedenleri şöyle özetlenebilir; doğal ve transplante hücreler arasındaki elektriksel instabilite, transplante hücrelerin kendi intrinsik aritmik potansiyelleri, transplantasyon ile indüklenen yeni sinir dağılımı ve intramiyokardiyal enjeksiyon sonucu oluşan lokal doku hasarı sayılabilir.⁵⁹

Bir diğer konu da özellikle intravenöz uygulamalarda kök hücrelerin non-kardiyak organlara yerleşip kardiyomiyositlere dönüşmesidir, bu da bilinmeyen sekillere neden olabilir.

Tartışma

Faz 1 çalışmaları bu tedavi yönteminin etkin ve güvenilir olduğunu işaret etmektedir. İki ay ve bir yıllık takip sonunda aritmi, perioperatif iskemik atak veya postoperatif komplikasyon gözlenmemiştir. Ancak çalışmalara alınan hastaların sayısı oldukça az ve hastaların demografik/klinik özellikleri birbirinden çok farklıdır. Ek prosedürlerin (CABG/PCI) transplantasyon ile birlikte uygulanması faydanın hangisinden kaynaklandığı sorusunu akla getirmektedir. Ancak çoğu çalışmanın plasebo kontrolünden yoksun olması cevabın bulunamamasına yol açmaktadır. Bazı yazarlar klinik yararın kök hücrelerin kontraktıl fonksiyonu düzeltmesinden bazıları ise yeni damar oluşumu sonucu düzeltilen iskemiden kaynaklandığını düşünmektedir. Özellikle bizler için önemli bir nokta da intrakoronar yolun yeterince güvenli olup olmadığıdır. Yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında intrakoronar girişim sonrasında mikroinfarktüslerin geliştiği gözlenmiştir.⁶⁰ Bu alanda NOGA kateter kullanımı gittikçe popülerite kazanmaktadır, canlı miyokardı daha kesin tespit etmemize ve bölge spesifik enjeksiyon yapmamıza olanak verir.

Fransa'da yapılan bir çalışmada kültüre edilen fetal kardiyomiyositlerin ventrikül duvarına implante edildiğinde biyolojik pacemaker gibi davrandığı tespit edilmiştir.⁶¹ Histolojik çalışmalarda gap junction oluşmuş ve elektrokardiyografide escape ritminde QRS morfolojisi tespit edilmiştir. Özellikle konjenital atriyoventriküler blokta ümit verici olabilir.

İleride kök hücre tedavisi ile ilgili bu alanda olabilecek gelişmeler ve araştırılmakta olan konu-

lar ise; multisite cardiac pacing ile kombinasyon, ICD ile kombinasyon, simültane gen tedavisi yönünde olabilir. Özellikle evre III&IV semptomu sahip hastalarda resenkronizasyon tedavisinin⁶² ve implante edilebilir kardiyak defibrilatörlerin⁶³ faydaları gösterilmiştir. Benzer şekilde her iki tedavi yönteminin kombinasyonunun hastalarda ek yarar sağladığı bildirilmiştir.⁶⁴ Bu sonuçlardan hareketle gelecekte kök hücre tedavisinin bu tedavi yöntemleriyle tek tek veya kombine bir şekilde bir araya getirilip uygulanması beklenebilir.

Sonuç

Kardiyolojide kök hücre alanında yapılan çalışmalarda kardiyak miyosit rejenerasyon yeteneğinin olduğu verisi elde edilmiştir. Çeşitli patolojiler sonucu tedaviye dirençli son dönem KKY vakalarında farklı kök hücre tipleri ve farklı uygulama yolları ile yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde edilmesine rağmen en etkin, en güvenli ve en doğru yolun belirlenmesi için mevcut çalışmalar yetersizdir ve uzun dönem kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

KAYNAKLAR

- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- American Heart Association. 2000 Heart And Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2001.
- O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:107-12.
- Bishop AE, Buttery L, Polak JM. Embryonic stem cells. *J Pathol* 2002;197:424-9.
- Semsarian C. Stem cells in cardiovascular disease: From cell biology to clinical therapy. *Intern Med J* 2002;32:259-65.
- Hardy CL. The homing of hematopoietic stem cells to the bone marrow. *Am J Med Sci* 1995;309:260-6.
- Banai S, Shweiki D, Pinson A, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischemia: Implications for coronary angiogenesis. *Cardiovascular Res* 1994;28:1176-9.
- Brogi E, Schatterman G, Wu T, et al. Hypoxia induced paracrine regulation of vascular endothelial growth factor receptor expression. *J Clin Invest* 1996;97:469-76.
- Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med* 2000;342:626-33.
- Pillarsetti K, Gupta SK. Cloning and relative expression analysis of rat stromal cell derived factor-1(SDF-1): SDF-1 alpha mRNA is selectively induced in rat model of myocardial infarction. *Inflammation* 2001;25:293-300.
- Voermans C, Rood PM, Hordijk PL, Gerritsen WR, van der Schoot CE. Adhesion molecules involved in transendothelial migration of human hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells* 2000;18:435-43.
- Rajnoch C, Chachques JC, Berrebi A, Bruneval P, Benoit MO, Carpentier A. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:871-8.
- Taylor DA, Hruban R, Rodriguez ER, Goldschmidt-Clermont PJ. Cardiac chimerism as a mechanism for self-repair: does it happen and if so to what degree? *Circulation* 2002;106:2-4.
- Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Merante F, Mickle DA. Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:513-22.
- Yau TM, Tomita S, Weisel RD, et al. Beneficial effect of autologous cell transplantation on infarcted heart function: comparison between bone marrow stromal cells and heart cells. *Ann Thorac Surg* 2003;75:169-76.
- Leobon B, Garcin I, Mensche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7808-11.
- Tomita S, Mickle DA, Weisel RD, et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1132-40.
- Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2000;119:1169-75.
- Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodelling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:1920-7.
- Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996;62:654-61.
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776-9.
- Walter DH, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: regulation and contribution to adult neovascularization. *Herz* 2002;27:579-88.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodelling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-6.
- Condorelli G, Borello U, DeAngelis L, et al. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10733-8.
- Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1024-32.

26. Min JY, Yang Y, Converso KL, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 2002;92:288-96.
27. Yang Y, Min JY, Rana JS, et al. VEGF enhances functional improvement of postinfarcted hearts by transplantation of ESC-differentiated cells. *J Appl Physiol* 2002;93:1140-51.
28. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: Engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1919-25.
29. Makkar RR, Price MJ, Lill M, et al. Multilineage differentiation of transplanted allogenic mesenchymal stem cells injected in a porcine model of recent myocardial infarction improves left ventricular function (abstract). *Circulation* 2002;106:II34.
30. Qayyum MS, Takizawa K, Frantzen M, et al. Mesenchymal stem cell therapy prevents deterioration of left ventricular function in a porcine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:169A.
31. Min JY, Sullivan MF, Yang Y, et al. Significant improvement of heart function by cotransplantation of human mesenchymal stem cells and fetal cardiomyocytes in postinfarcted pigs. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1568-75.
32. Martin BJ, Shake JG, Brawn J, et al. Mesenchymal stem cell implantation improves regional functional in infarcted swine myocardium. *Circulation* 2000;102:II682.
33. Martins JB, Zipes DB. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 1980;46:100-10.
34. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101:1960-9.
35. Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res.* 2000;86:816-21.
36. Perin EC, Geng YJ, Willerson JT. Adult stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003;107:935-8.
37. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;29:1913-8B.
38. Assmus V, Schachinger C, Teupe M, Britten R, Lehmann, Dobert N. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
39. Murohara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cor blood-derived endothelial precursor cells augmented postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000;105:1527-36.
40. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: Clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J* 2005;26:1838-45.
41. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10344-9.
42. Chachques Juan C, Acar Christophe, Herreros Jesus, et al. Cellular Cardiomyoplasty: Clinical Application. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121-30.
43. Tse H-F, Kwong Y-L, Chan JKF, Lo G, Ho C-L, Lau C-K. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
44. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.
45. Beran G, Glogar D, Lang IM. Improved myocardial viability following intramyocardial autologous bone marrow injection after acute myocardial infarction. *Heart* 2003;89:930.
46. Hamano K, Li T-S, Hirata K, Kobayashi T, Hirata K, Yano M. Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1210-5.
47. Galinanes M, Loubani M, Davies J, Chin D, Pasi J, Bell P. Safety and efficacy of transplantation of autologous bone marrow into scarred myocardium for the enhancement of cardiac function in man. *Circulation* 2002;106:II463.
48. Stamm C, Westphal B, Kleine H-D, Petzsch M, Kittner C, Klinge H. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
49. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.
50. Chen S-L, Fang W-W, Ye F, Liu Y-H, Qian J, Shan S-J. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-5.
51. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-9.
52. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31-47.
53. Li RK, Mickle DA, Weisel RD, et al. Optimal time for cardiomyocyte transplantation to maximize myocardial function after left ventricular injury. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1957-63.
54. Hughes S. Cardiac stem cells. *J Pathol* 2002;197:468-78.
55. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
56. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003;349:267-74.
57. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.

58. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002;106:1294-9.
59. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: Is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2070-2.
60. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783-4.
61. Ruhparwar A, Tebbenjohans J, Niehaus M, et al. Transplanted fetal cardiomyocytes as cardiac pacemaker. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:853-7.
62. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
63. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. SCD-HeFT Study Investigators. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
64. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.