

SPİNAL KORD HASAR TAMİRİ

REGENERATION IN SPINAL CORD INJURY

Şükrü Gündüz*

GENEL BAKIŞ

Meşhur Edwin Smith cerrahi papirüsünden beri bütün kaynaklarda spinal kord hasarı konusunda negatif görüşleri yayımlanmış ve bu umutsuz görüşler 20.yy.ın ortasına kadar hükmünü sürdürmüştür. Modern spinal kord tedavi ve rehabilitasyonun kurucusu Guttman SKH'nı insanın başına gelebilecek en yıkıcı olaylardan biri olarak tanımlamıştır. 1950'li yıllarda yaklaşık birkaç sene olan ömür süresi günümüzde önemli ölçüde uzamışsa da SKH'nın muztaripti ettiği kişilerdeki fiziki sosyal ve psikolojik kötü etkileri sürmektedir.

İlk kez Raisman tarafından beyinde ve spinal kordda gözlenen ve "geleneksel rejenerasyon imkanı olmadığını ileri süren , bağlantılar bir kez koştumu artık hiçbir yeniden yapılanmanın olmayacağı inancını" sorgulayan fikirler bu konuda ümitlerin yeşermesine fırsat vermiştir. Buna göre beynimiz çok sayıda bağlantıyı tamir etmektedir, beyin bu bağlantıları hasarla yüz yüze geldiğinde restore etme kapasitesine hem sahiptir ve hem de bunu yapmaktadır. Bu özellik Raisman tarafından plastisite olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte bunu ortaya çıkartan mekanizmaları anlamaktan halen oldukça uzaktayız.

Beyin ve omurilik tamir edilebilir mi? Bu konuda ümit var mı? Ümit var olmak tehlikeli ve yanlış mı? Söylenecek şey ümitin, tıpkı gerçeğin kendisi gi-

bi, doğru veya yanlış olarak sınıflandırılmayacağıdır ümit ümittir.

Rejenerasyon konusunda daha sonra açılmayacağı gibi bilinmedik pek çok şey vardır. Beyin ve spinal kord tamir etmek tıbbın altında girdiği en ağır yüklerden biridir. Canlılığın evriminde kazanılan, ancak karşılığında ölüm olgusunun yerleşmesini sağlayan MSS'nin tamir süreci, en azından embriyogenezdeki sürecin aynı olmayacaktır. Çünkü emryoda var olan prekürsörlerin bazıları erişkinde yoktur veya fonksiyon görmezler. Öte yandan hasarlı MSS'de açığa çıkan prekürsörlerde embriyoda mevcut değildir.

Yaralanmayı müteakip tamiri gerçekleştirmek için kullanabileceğimiz tedavi araçları şu beş kategorinin bir veya birden fazlasına düşer.

- 1- **Korunma;** ilk injürden hasar görmemiş nöral hücrelerin ölümünü önlemek
- 2- **Aksonal büyümeyi stimüle etmek;** (ya spinal ve supraspinal nöronların intrinsik kapasitesini artırmak veya tamire karşı çalışan endojen inhibitörlerin blokajı veya uzaklaştırılması ile)
- 3- **Köprüleştirme;** kayıp dokuları yerine koymak ve aksonları uzatmaya için izin verecek maddeleri tedarik etmek
- 4- **Aksonal iletiyi artırmak;** (rejenere olmuş veya korunmuş aksonlar içindeki iletim blokunu iyileştirmek)

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Prof. Dr. Şükrü Gündüz, ...

e-mail: sükrü1gündüz@yahoo.com

*

- 5- **Rehabilitasyon;** (anatomik tamiri takviye etmek ve canlı kalmış devreler içinde fonksiyonel plastisiteyi yükseltmek için)

Spinal kord yaralanmasında kötü adam rolündeki oyuncular ekibi çok geniştir ve birbirleriyle sıkı sıkıya ilişkilidir, o halde bunu karşılamak için gerekli kahramanlar korosu da aynı şekilde olmalıdır. İlk adım en kuvvetli ve / veya çok yönlü olarak yukarıdaki beş kategoriye cevap verecek ıcracıları ayırt etmektedir, ikinci adım da yine eşit derecede hırslı olmayı gerektirir bir kere SKY'nin kahramanları tespit edilince artık onlara uygun bir mekansal ve zamansal kombinasyonda rol vermek gerekir.

Kategoriler ve Müdahaleler :

- 1- SKY yerinde Nöroproteksiyon :
Kortikostreoidler, GM-1gangliozid, minosiklin, BDNF, nörotrofik faktörler
- 2- SKH'da aksonal büyümeyi stimüle etmek:
 - a- İnhibitör myelin ürünlerini antogonize etmek İN-1 (nogo bloker antikor), cAMP seviyesini yükseltmek, nörotrofin
 - b- Kötü adam ; kondrotin sulfat proteoglikanlar; kahraman; kondroitinaz ABC XT-1
 - c- Kötü adam ; Heparan sulfat proteoglikanlar; kahraman; heperatinaz,
 - d- Kötü adam ; Keratan sulfat, kahramanlar; madifiye edici proteoglikanlar
 - e- Hücre vücut cell body cevabı nörotrofik faktörler;GAP-43 ve CAP-23 upregülasyonu, cAMP upregülasyonu, NT-3 (nörotrofin-3) arginaz 1, rolipran,sinir büyüme faktörü,

- 3- SKH yerinde köprüleştirme ;

İdeal köprü, büyümeyi desteklemek, aksonların hasarlı bölgeyi aşmasını lezyon ve bölgesinin yeniden modellenmesini engelleyen inhibitor molekülleri engellemek, remiyelinizasyonu stimüle edebilmek kabiliyetinde olmalıdır.

Sellüler transplantlar, nörotrofik faktörleri salgılasın, lezyon yerindeki inhibitör debrisleri uzaklaştırsın veya remiyelinizasyonu stimüle etsin diye kullanılabilir. Yine periferik sinir implantları lezyon yerini bypass etmek için kullanılmıştır.

Kahramanlar;

Schwanın hücreleri ve OE hücreler, fötal doku, multipotent progenitor hücreler ve sentetik implantlar

- 4- Aksonal iletiyi hızlandırmak; iletim blokunun üstesinden gelmek;

Schwann hücreleri ve OEC's, progenitor hücreler, 4-amino piridine

- 5- Sahne provası;

Rehabilitasyon; MSS plastisitesi mükemmeleştirecek ve anatomik tamiri takviye edecek pratikler treadmill antrenmanı, robotik antremanlar.

KÖK HÜCRE NEDİR?

- Her türlü hücreyi üretebilen farklılaşmamış karmaşık bir hücredir.
- Uygun büyüme ortamında yerleşir
- 200'ü aşkın organ ve benzeri dokuları oluşturur.
- Kendini de yenileyebilir.
- Hasarlanmış doku ve organları tamir edebilir.

KÖK HÜCRE NEREDEN ELDE EDİLİR?

- Kan
- Kemik İliği
- Kordon Kanı
- Cenin

KEMİK İLİĞİ

- Kemik iliği nakli diye bilinmektedir.
- Uzun süredir uygulanmaktadır.
- Dünya'da yılda 15.000 nakil yapılmaktadır.
- En önemli sorun doku antijenlerinin uyumsuzluğudur.

KORDON KANI

- Kök hücre açısından çok zengindir.
- Henüz bağışıklık oluşmadığından doku uyumsuzluğu çok azdır.
- Bebeğin kendisine kullanılma olasılığı çok düşüktür.
- İstismara açıktır.

KORDON KANI NAKLİ

- İlk kez 1988'de kök hücre nakli amacıyla kullanılmıştır.
- Doğumsal bir kan hastalığı olan bir hastanın kardeşinin kordonundan alınan ve doku uyumsuzluğu olmayan nakledilmiş ve hastalık tamamen düzelmiştir.

KORDON KANI KULLANILABİLECEK HASTALIKLAR

- Bazı kan kanserleri
- Kalıtsal kan hastalıkları
- Kalıtsal bağışıklık bozuklukları
- Kemik iliği yetersizlikleri
- MSS

KORDON KANI NAKİL TİPLERİ

- Bir sonraki kardeşten nakil
- Aile içinde hasta olanlara doku uygunluğunda yapılabilecek nakil
- Akraba olmayanlara doku uygunluğu durumunda yapılabilecek nakil
- Kordon kanı saklananların ilerideki hastalıklarında kendilerine nakil

KORDON NAKİL NAKİLLERİ

- Dünya'da uygulanan kordon kanı nakilleri daha çok kordon kanı saklananlara değil başkalarına yapılmaktadır. (4000 vaka)
- Kordon kanı kendisine nakledilen bir tek vaka vardır.(1 Retinoblastoma vakası)

ETİK SORUNLAR

- Gerçek sahibi kimdir?
- Kendisine gerekebilecek bir doku izinsiz başkası için kullanılabilir mi?
- Ticareti yapılabilir mi?
- Zenginlerin ayrıcalığı mı olacak?
- Masrafları kim karşılayacak?

CENİNDEN KÖK HÜCRE NAKLİ

- ABD, AB ve ülkemizde yasaklanmıştır.
- Daha çok uzak doğu ülkelerinde uygulanmaktadır.
- Çok tartışmalıdır.
- Daha çok tümör oluşmaktadır.
- Daha çok araştırmaya gerek vardır.

CENİN

- İnsan
- Ticari meta?

KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

- Göz
- Kalp
- Omurilik
- Beyin
- Sinir hücresi en karışık hücredir
- MMS'de 100 Milyar sinir hücresi vardır.
- Glial hücrelerin sayısı nöron sayısından daha fazladır.
- Oligodendrositler myelin üretirler
- Myelinli sinir lifleri 100 kez daha hızlı iletirler.
- Astrositler nöronların büyümesini ve yaşamasını sağlar, ortamdaki ölü dokuyu temizlerler
- MSS'deki hücreler ve bunların aralarındaki bağlantılar o kadar karışık ve karmaşıktır ki henüz fiyolojisi bile tam olarak konamamıştır.
- MSS'nin korunması ve işlevselliğinin devamlılığı her zaman öncelikli olmalıdır.
- Hayvanlarda eritropoietinin nöronların migrasyonunu sağlaması
- A critical role of erythropoietinreceptor in neurogenesis and post-stroke recovery.
- Tsai PT, Ohab J, Kertesz N,Groszer M,Matter C,Gao, J, Liu X,Wu H, Carmichael ST.
- Department of Molecular and Medical Pharmacology, University of California, Los Angeles, California, USA.

Hayvanlarda sitokinlerin nöronal hücre rejenerasyonunu kolaylaştırması

- administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells.

Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, Takagi S, Okani H, Ando K, Hotta T.

Division of Hematology,Department of Medicine, Tokai University Scholl of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, Japan.

- Circulation; 113 (5): 701-10, 7 Feb 2006

İnme sonrası kemik iliğindeki kök hücrelerin nöral işaretleyicilerle migrasyonunun sağlanması

- Cells Enriched in markers of neural tissue- committed stem cells reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood following stroke.

Kucia M, Zhang YP, Reza R, Wysoczynski M, Machalinski B, Majka M, Idstad ST, Ratajczak J, Shields CB, Ratajczak MZ.

Stem Cell Biology Program at James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, USA.

Leukemia; 20 (1):18-28, Jan 2006.

Hayvanlarda kemik iliği hücrelerinin karotis yoluyla uygulanması

- intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon - myelin remodeling after stroke.

Shen LH, Li Y, Chen J, Zhang J, Vanguri P, Borneman J, Chopp M.

Department of Neurology, Henry Ford Health Sciences Center, USA.

Neuroscience; 137 (2) : 393-9, 2006

Hayvanlarda nörol dokularda rejenerasyon

- improved expression of gamma-aminobutyric acid receptor in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: an autoradiographic and histologic analysis.
- Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, Iwasaki Y.
- Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan.

J Nucl Med; 47 (3): 486 - 91, Mar 2006

Hayvanlarda kronik dönemde nöroplastisitede artış

Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin- mediated angiogenesis in chronic stroke rats.

Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, Su CY, Li H.

Neuro-Medical Scientific Center, Tzu-Chi Buddhist General Hospital, Tzu-Chi University, Hualien, Taiwan.

Neurosci; 26 (13) : 3444-53, 29 Mar 2006.

Hayvanlarda akut dönemde fonksiyonel iyileşme

- safety of intra-arterial autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for acute ischemic stroke.

Mendonca ML, Fretas GR, Silva SA, Manfrim A, Falcao CH, Gonzales C, Andre C, Dohmann HF, Borojevic R, Otero RM.

Hospital Pro- Cardiaco, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Milenio de Bioengenharia Tecidual, Rio de Janeiro, RJ.

Arg Bras Cardiol; 86 (1) :52-5, 13 Feb 2006-09-15

Maymundan fareye kök hücre nakli- Fonksiyonel iyileşme

- Primate embryonic stem cell- derived neuronal progenitors transplanted into ischemic brain.

Hayashi J, Takagi Y, Fukuda H, Imazato T, Nishimura M, Fujimoto M, Takahashi J, Hashimoto N, Nozaki K.

Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

J Cereb Blood Flow Metab ; 4 Jan 2006

İnsandan fareye kök hücre nakli - Fonksiyonel iyileşme

- A conditionally immortal clonal stem cell line from human cortical neuroepithelium for the treatment of ischemic stroke.

Pollock K, Stroemer P, Patel S, Stevanato L, Hope A, Miljan E, Dong Z, Hodges H, Price J, Sinden JD.

ReNeuron Ltd., 10 Nugent Road, Surrey Research Park, Guildford Surrey, UK.

Exp Neurol ; 4 Feb 2006

İnsan kordon kanından farelere kök hücre nakli-Fonksiyonel iyileşme

- Stroke - induced migration of human umbilical cord blood cells: time course and cytokines.

Newman MB, Willing AE, Manresa JJ, Davis - Sanberg C, Sanberg PR.

Center of Excellence for Aging and Brain Repair, University of South Florida College of Medicine, Tampa, USA.

Stem Cells Dev; 14(5):576-86, Oct 2005

Deneysel inme modellerinin FMRG ile değerlendirilmesi

- Present status of magnetic resonance imaging and spectroscopy in animal stroke models.

Weber R, Ramos- Caber P, Hoehn M.

In - vivo- NMR-Laboratory, Max- Planck- Institute for Neurological Research, Cologne, Germany.

Jerab Blood Flow Metap ; 26(5):591-604, May 2006

SLE'de oluşan inmede kök hücre uygulanması ile 12 günde iyileşme, 18 ay remisyon

Autologous blood stemcell transplantation in refractory systemic lupus erythematodes with recurrent longitudinal myelitis and cerebral infarction.

Lehnhardt FG, Scheid C, Holtik U, Burghaus L, Neveling M, Impekoven P, Ruger A, Hallek M, Jacobs AH, Rubbert A.

Department of Neurology, University of Cologne, Germany.

Lupus; 15(4):240-3, 2006

Granulocyte colony- stimulating factor (G-CSF) verilen hastalarda iyileşme daha iyi

Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: arandomized controlled trial.

Woei-Cherng Shyu,Shinn-Zong Lin,Chau-Chin Lee, Demeral David Liu,Hung Li.

Neuro -medical Scientific Center, Buddhist Tzu-Chi General Hospital,Tzu -Chi University, Hualien, Taiwan.

Can Med Assoc J ; 174:927-933, 2006

İyileşme sadece büyüme hormonu ve lokal mekanizmalarla mı?

From bench to bedside: should we believe in the efficacy of stem cells in

Tran - Dinh A, Kubis N.

Centre de Recherche Cardiovasculaire, Hopital Lariboisiere, Paris

Morphologie;89 (286) :154-67, Sep 2005.

Kök hücrenin kendini yenilemesi,farklılaşabilmesi, tümör oluşturmaması nasıl sağlanır?

- Human embryonic germ cells for future neuronal replacement therapy.

Turnpenny L, Cameron IT, Spalluto CM, Hanley KP, Wilson DI, Hanley

NA.

Human Genetics Division, University of Southampton, UK.

Brain Res Bull; 15;(1-2):76-82, Dec 2005

Kök hücreler sadece mediatör mü?

Mesenchymal stem cells as trophic mediators.

Caplan Al, Dennis JE.

Department of Biology, Skeletal Research Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

J Cell Biochem; 17Apr 2006.

Deneyden güncele, ne zaman?

New Goals in Ischemic Stroke Therapy: The Experimental Approach - Harmonizing Science with Practice

Maria Alonso de Iecinanaa, Exuperio Diez- Tejedorb, Maria Gutierrezc, Sandra Guerreroc, Fernando Carcellerd, Jose Maria Rodad

Department of Neurology, University Hospital Ramon y Cajal; departments of Neurology, Cerebrovascular Experimental Laboratory, Neurosurgery, Cerebrovascular Research Unit, La Paz University Hospital, Universidad Autonoma, Madrid, Spain

Cerebravascular Diseases; 20 (suppl.2): 159-168, 2005.

Kök hücre uygulanması için en uygun zaman? 3 ay?

Time course and outcome of recovery from stroke: Relevance to stem cell treatment.

Gilman S.

Department of Neurology, University of Michigan, USA.

Exp Neurik; 18 Jan 2006.

KAYNAKLAR

1. Ramer LM, Ramer MS, Steevs JD. Setting the stage functional repair of spinal cord injuries: a cast of thousand. Spinal Cord 43:134-161, 2005
2. Raisman G.Repair of spinal cord injurir: ripples of incoming tide, or how I spent my first 40 years in research. Spinal Cord 44: 406-413, 2006