

Akut Omurilik Yaralanması: Omurilik Rejenerasyonu ve Kök Hücre Uygulamaları

Acute Spinal Cord Injury: Spinal Cord Regeneration and Stem Cell Applications

Erkan KAPTANOĞLU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Omurilik yaralanması iki kompleks işlemci sistem (complex processor systems; beyin ve omurilik) arasındaki ileti sisteminin (conducting system; omurilik) yaralanmasıdır. Omurilik yaralanmasında asıl sorun beyaz cevher hasarıdır. Hastalarda motor kayıp ve felç ile sonuçlanan yaralanma beyaz cevher içindeki oynatıcı yolların hasarından kaynaklanmaktadır. Hastaların iyileşmesi ve yürümesi isteniyorsa öncelikle omuriliğin inisi ve çıkıcı uzun yolları (long tracts) tamir edilmelidir. Rejenerasyon araştırmaları yaralanmış omuriliği tamir edilerek tekrar iş görür hale getirme çabalarıdır.

Memeli merkezi sinir sistemi (MSS) aslında aksonal dallanma ve sinaptik reorganizasyon şeklinde önemli bir oranda plastisite gösterir. Omurilik kesisinden sonra aksonlarda yoğun rejenerasyon başlar. Akson ucundaki mikro çevre bu rejeneratif yanıtı düzenler. Bu mikro çevrenin inhibitör etkisi ile başlangıçta başlanan rejeneratif çaba kısa sürede durdurulur. Eğer memeli omurilik aksonlarının çevresindeki ortam ilaçlar, hücre transplantasyonu, greftleme veya çeşitli trofik faktörler uygulanarak modifiye edilirse, bu aksonlar rejenerere olmak için güdülenebilir. Aksonların kesilmesinden sonra omurilik rejenerasyonunun varlığını kanıtlamak için, 1) aksonal yeniden büyümenin anatomik kanıtı, 2) fonksiyonel sinapsların elektrofizyolojik kanıtı ve 3) fonksiyonel düzelmenin klinik olarak gösterilmesi gerekir.

Yakın zaman önce fark edilen, erişkin omuriliğinde göç edebilen ve çoğalabilen kök hücrelerin varlığı ve transplantasyonu, yaralı bölgenin sinir greftleri ile köprülenmesi ve ekzojen büyüme faktörlerinin uygulanması nörolojik işlevlerin düzelmesini mümkün kılabilir. Mevcut hayvan deneylerinin sonuçlarına dayanarak, insan omurilik yaralanmasında etkin rejeneratif tedavinin bir spekülasyon değil gerçekçi bir hedef olduğunu söylemek mümkündür.

Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54 Özel Sayı 2: 38-45.

Anahtar Kelimeler: Omurilik, rejenerasyon, travma

Summary

Spinal cord trauma causes lack of communication between complex processor systems (brain) and the conducting system (spinal cord). After spinal cord trauma, the main problem is injury to the white matter. Disability of motor functions and paralysis after spinal cord injury (SCI) are primarily caused by axonal injuries or dysfunction in the white matter. One necessary element of recovery in post-traumatic spinal cord is long tract axonal regeneration. The ultimate goal of spinal cord regeneration research is to restore motor and sensory function in individuals that have lost these capabilities due to disease or injury.

The mammalian central nervous system shows plasticity due to synaptic reorganization and axon branching. After nerve injury, dense regeneration of central axons begins and the microenvironment at the tip of the axon organizes this regenerative response. Inhibitor effects of this microenvironment soon stop the initial regeneration attempt. If the environment of the axon of the mammalian spinal cord is modified with drugs, cell transplant, cell graft, and various tropic factors, these axons may be stimulated to regenerate. In order to demonstrate spinal cord regeneration following axonal disconnection, 1) anatomic evidence of axonal regeneration, 2) electrophysiological evidence of functional synapses and 3) clinical evidence of functional recovery should be demonstrated. Following spinal cord trauma, recovery of neurological functions may be achieved by the existence and transplanting of stem cells which have the ability to migrate and multiply in the spinal cord, bridging the injured area with nerve grafts and applying exogenous growth factors to the spinal cord. On the basis of the results of animal studies, it may be stated that effective regenerative treatment of spinal cord injury is not speculation, but a realistic target. *Turk J Phys Med Rehab 2008; 54 Suppl 2: 38-45.*

Key Words: Spinal cord, regeneration, trauma

Giriş

Hasarlı ve aksotomize nöronların yaşamlarına devam etmeleri (nöral koruma), kesilmiş aksonların uzaması, lezyon bölgesini geçmesi, uygun hedeflere uzanması ve sonuçta fonksiyonel sinapsların

oluşması ile nörolojik-klinik iyileşme rejenerasyon (iyileşme) olarak adlandırılmaktadır. Yaralanmış omuriliğin yaralanmadan belli bir süre sonra tamir edilerek felçli hastaların tekrar fonksiyon kazanması omurilik araştırmalarının nihai amacıdır. Son on yılda yaralanmış omuriliğin rejenerasyonunu başarmak amacıyla birçok merkez ve

laboratuvar tarafından pekçok çalışma yapılmıştır. Omuriliğin rejenerasyonu ilk olarak hücre kültürlerinde ve hayvan araştırmalarında denenmiştir. Yaralanmış omurilikte rejenerasyonu uyarmak amacıyla skarın küçültülmesi, X-ışınlama, elektriksel uyarı, nörotrofik faktörler, greftlemeler, omentum transplantasyonu, nörit büyüme inhibitörlerinin nötralizasyonu gibi yaklaşımlar denenmiştir. Son yıllarda yaralanmış omuriliğe Schwann hücreleri, olfaktor glial hücreler, embriyolojik ya da erişkin kök hücreler gibi hücrelerin transplantasyonu popülerite kazanmış ve bu girişimlerin hepsi hücre tedavileri (cell therapy) olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu hayvan çalışmalarının sonucunda omurilik yaralanmasında insana transplante edilecek ideal hücrenin aslında ne olduğunun tam olarak bilinmediğine ancak güçlü kanıtların bölge spesifik nöral progenitor kök hücrelerin olması gerektiğine inanılmaktadır. Tabi ki bu hayvan çalışmalarının pek çoğunun klinik çalışmaları henüz başlamamış, başlayanların çoğunun sonucu henüz alınmamıştır. Omurilik rejenerasyonu konusundaki sınırlı sayıdaki klinik insan çalışması çok kısa zaman önce yayınlanmıştır (1-3). Bu çalışmaların hepsi kontrolsüz Faz 1 çalışmadır ve yazarlarının da belirttiği gibi uzun süreli, vaka-kontrollü, kör, çok merkezli çalışmaları yapılmadan tedavi metodu olarak kabul edilemez.

17-22 Aralık 2005 tarihleri arasında Hong Kong'da yapılan 1. Uluslararası Omurilik Yaralanması Tedavi ve Araştırmaları Sempozyumu omurilik yaralanması, patofizyolojisi, nöroproteksiyon ve rejenerasyon çalışmalarını içermektedir. Omurilik yaralanması epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve nöral koruma (nöroproteksiyon) ile ilgili tartışılan konular yazının ilk bölümünde anlatıldı. Bu bölümde omurilik yaralanması sonucu fonksiyon kaybı olan hastaların tekrar iyileştirilmesi, yani yaralanmış omuriliğin tamiri anlamına gelen rejenerasyon çalışmaları ile ilgili kısımlardaki görüşlerden bahsedilecek ve ilgili konularda saptamalar yapılacaktır.

Yaralanmış Omuriliğin Endojen Tamir ve Rejenerasyon Çabaları

Omurilik kontüzyon yaralanmalarında omurilik merkezinde tipik destrüksiyon ve travma şiddeti ile orantılı olarak çevresel liflerin bulunduğu gözlenir. Kavite zaman içinde yoğun sellüler matris geliştirirler, içleri sinir lifleri ve Schwann hücreleri ile dolar. Kavite içine doğru olan bu büyüme travmanın şiddeti ile ters orantılıdır. Büyüyen sinir liflerinin çoğunluğu dorsal köklerden olur. Bu rejenerasyon çabasının yanında, kontüzyon yaralanmasının erken dönemlerinde santral kanalın etrafını döşeyen ependimal bölgedeki hücrelerde proliferasyon olur. Bu hücreler lezyon kavitesinde sellüler trabeküller oluşturarak bir çatı kurup hücresele infiltrasyona ve aksonal rejenerasyona substrat sağlayabilir (4). Namiki ve Tator (5) yakın zaman önce normalde latent olan ependim hücrelerinin omurilik yaralanmasından sonra lokal olarak aktive olduklarını göstermişlerdir. Bu aktivasyon travmanın 1-3. günlerinde maksimum değerine ulaşırken 14. günde travma öncesi değere iner. Attar ve arkadaşları ependim hücrelerinin yaralanmadan sonra myelin yapan oligodendrosit benzeri hücrelere dönüştüklerini göstermişlerdir (6). Böylece bu hücrelerin diğer nöroglial hücrelere dönüşebilen nöral kök hücreler olduğu gösterilmiştir. Erişkin lateral ventrikülündeki subependimal hücrelerin rostrale, olfaktor bulbusa doğru migre olarak nöronlara dönüştüğü gösterilmiştir. Bu hücreler nöral kök hücreler grubundadır. Tüm bu bulgular, omurilik yaralanmasından sonra amfibilerde ve fetustaki gibi önemli ölçüde endojen tamir mekanizmalarının çalıştığını göstermektedir. Erişkin nöral kök hücrelerinin büyüme faktörleri ve inhibitörlerin kontrolünde olduğu artık bilinmektedir. Bu faktörlerin kullanılması ile doku tamiri ve rejenerasyonun artırılacağı mümkündür.

Omurilik Yaralanmasında Rejenerasyon İnhibitörleri

Omurilik yaralanmasından sonra nörit uzamasını inhibe eden büyüme konilerini gerileten spesifik negatif sinyaller kavramı yenidir ve bundan memeli MSS myelininde tanımlanan moleküller sorumlu tutulmaktadır. Ng ve ark. (7) insan MSS miyelinin nöritik büyüme kuvvetli bir şekilde inhibe ettiğini göstermişler, ancak insan gri cevherinin de daha düşük etkinlikte inhibitör aktivitesinin olduğunu tanımlamışlardır. Aksonal büyümenin negatif düzenleyicileri, oligodendrositlerce oluşturulan güçlü nörit büyüme inhibitör aktiviteye sahiptirler ve erişkin memelilerde MSS myelin fraksiyonlarında bulunurlar. Bu inhibitör myelin proteinleri, iki myelin membran fraksiyonlarında (NI-35 ve NI-250) ve myelin ilişkili glikoproteininde (MAG) mevcuttur. Erişkin sıçan MSS myelininin fraksiyonlandırılmasıyla tanımlanan NI-35 ve NI-250, güçlü invitro nörit büyüme inhibisyonu gösterir (8). Bu moleküllere karşı oluşturulan monoklonal antikorlar, nörit büyüme inhibisyonunu nötralize eder ve kemirgenlerin omurilik ve optik sinirlerinde aksonal rejenerasyonu artırırlar. Nörit büyüme inhibitör aktivitesi yeni bulunan bir başka MSS myelin molekülü de myelin ilişkili glikoproteindir Myelin Associated Glycoprotein - (MAG). MAG, hem MSS hem de PSS'de bulunan iyi tanımlanmış bir transmembran proteindir. MAG'ın myelinizasyonda erken ekspresyonu, gelişim sırasında myelinizasyonun başlamasında bir rol oynayabileceği düşüncesine yol açmıştır. Oligodendrositler ve Schwann hücreleri, aksonları sarmalamaya başladıklarında MAG ekspresyon ederler. Bununla beraber, mevcut çalışmalar MAG'ın nörit büyümesinin major myelin türevli inhibitörü olduğunu ileri sürmektedirler (9). Schwab ve ark. (10) bu büyüme inhibitörü faktörlerinin, periferik aksonlarla değil, oligodendrositlerle ve merkezi myelin ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir. MSS gelişiminde, oligodendrosit farklılaşmasının başlaması ve myelin oluşumu, rejenerasyonun mümkün olduğu dönemin sonuna denk gelir. MSS myelinini ve oligodendrositler, nörit büyümesini engelleyici bir substrat ortaya koyarlar. Doku kültürü kaplarında absorbe edilen izole MSS myelininin, nörit büyümesi, adhezyon ve nöron veya fibroblastların yayılımı için bir substrat olduğu, büyüyen nöritlerin büyüme konisi kolapsına yol açarak rejenerasyonu engellediği gösterilmiştir (9).

Günümüzde, büyüme konilerinin gelişimini engelleyen veya kollaps olmasına neden olan glikozaminoglikanlar gibi pekçok protein tanımlanmıştır. Bu proteinler muhtemelen gelişim esnasında akson yönlendirilmesinde major rol oynamaktadır. Collapsin, semaforin, tenascin, konroditin sulfat ve keratan sulfat proteoglikanlarının yaralanma sahasında aksonal rejenerasyonu inhibe ettiklerinden şüphelenilmektedir (11). Nörotrofik faktörler akson büyümesinin en önemli uyarıcılarıdır ve travma bölgesinde salınımının yeterli düzeye yükselmemesi yetersiz rejenerasyon nedenlerinden birisidir.

Glial skarın kompleks ve yoğun yapısı ile rejeneratif dalların skar dokusunda nadiren büyümesinin gözlenmesi, çok eski bir kavramdır ve glial skarın rejenerasyona bir bariyer olduğuna işaret etmektedir. MSS skarlarında en önemli hücre tipi astrosit olup, buna mikrogial hücrelerin, makrofajların, meningeal hücrelerin, bağ dokusunun ve skar oluşum esnasında inflamatuvar hücrelerin ek katılımları eklenir. Astrositler son derece plastik hücrelerdir ve araştırmalar astrositlerin büyümeyi kolaylaştırıcı olabileceklerini ve yoğun astrositik ağların bile aksonlar için geçirgen olmayan öncelikli bariyerler olmadıklarını göstermektedir. Bununla beraber, astrosit yanıtının heterojenliği ve muhtemelen astrosit subtipleri hesaba katılmalıdır. Bir kısmı rejenerasyonu kolaylaştırırken, bazı astrositler inhibe edebilir. Astrositlerin farklılaşma yaşı ve evresinin, aksonal büyüme destekleme ya da inhibe etme kapasitelerini belirlediği düşünülmüştür (12).

Yaralı Omuriliğin Tekrar İyileştirilmesi: Rejenerasyon Stratejileri

Hasarlı ve aksotomize nöronların yaşamlarına devam etmeleri, kesilmiş aksonların uzaması, lezyon bölgesini geçmesi, uygun hedeflere uzanması ve sonuçta fonksiyonel sinapsların oluşması ile nörolojik iyileşme rejenerasyon sürecindeki esas basamaklardır. Omurilik yaralanmasından sonra nöronal dejenerasyon ve nöronların yaşamlarını sürdürme mekanizmalarını anlamak amacı ile pek çok çalışma yapılmıştır. İnsanda, periferik sinir sisteminde (PSS) spontan aksonal rejenerasyon varken, merkez sinir sisteminde (MSS) güçlü rejenerasyon görülmez. Düşük omurgalılarda beyin nöronlarının inen aksonlarının kesilmesi, aksonların lezyon sahasını geçerek büyümesi ve uzak hedeflere doğru uzaması ile sonuçlanır. Rejenere olan bu aksonlar, lezyondan daha aşağıdaki spinal hedefler ile sinaptik bağlantılar yaparlar ve fonksiyonlar aşamalı olarak düzelir. Kuşlar ve memelileri de içeren immatür yüksek omurgalılarda, omurilik yaralanmasından sonra aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme olabilirken, erişkinlerde rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme genellikle çok sınırlıdır. Otopsi çalışmaları, omurilik yaralanmalarının çoğunda, klinik olarak tam yaralanma olsa da, omuriliğin anatomik olarak sağlam kaldığını göstermiştir. Ayrıca, deneysel çalışmalar, spinal aksonların %12 kadar az bir oranının korunmasının, nörolojik iyileşmeyi destekleyeceğini göstermektedir. Böylece, hasarlı bölgeyi geçebilen fonksiyonel akson oranını arttıran ya da bu aksonlardan gelen zayıf uyarılara alt motor nöronların yanıtını arttırıcı her türlü müdahale, nörolojik iyileşmede belirgin etki gösterebilir. Son on yılda rejenerasyon çalışmaları hız kazanmıştır. İlk yıllarda hayvan deneyleri olumlu sonuç vermezken 1996 yılında Cheng ve ark. (13) omurilikte rejenerasyon olabileceğini sıçanda göstermişlerdir. Son yıllarda omurilik yaralanmalarının iyileştirilmesinde (rejenerasyon) hayvan çalışmaları başarıya ulaşmaya başlamıştır.

Rejenerasyonu stratejileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Büyüme faktörleri, özellikle uzun bir zaman diliminde uygulandığında, hasarlı omuriliğin reparatif ve rejeneratif kapasitesini arttırırlar; Omurilik ependimasındaki prekürsör hücreler, omurilik yaralanması veya diğer hastalıklarda kaybolan nöronal dokunun yerini alabilecek nöral prekürsör hücreler olabilirler; periferik sinir, kök hücre ve embriyonik MSS greftleri rejenerasyonda etkili olabilir. Nörit büyümesi inhibitörlerinin antikorlar ile nötralize edilmesi, aksonal rejenerasyonu hızlandırır. Ekzisyon, X-ışınlama veya glukokortikoid, piromen, tripsin, elastaz veya kollajenaz gibi ajanlarla skarın azaltılmasının, omuriliğin rejeneratif kapasitesini arttırdığı bildirilmiştir.

Skarın küçültülmesi: MSS skarının inhibitör etkisinin üstesinden gelmek için çeşitli manuplasyonlar denenmiştir. Atılımlar, lezyon skarının çıkarılması veya ekzisyonu, skarın hücresele veya hücresele olmayan grafterle köprülenmesi (by-pass) ve skarın gliotik ya da bazal membran komponentlerinin farmakolojik ajanlar ile modifikasyonunu içermektedir.

X-ışınlama: Skarın gliotik komponentini azaltmak için kullanılmıştır. Işınlamanın aksonlara, omuriliğin hasarlı alanından öteye büyüme imkânı veren, myelinsiz bir omurilik alanı oluşturduğu gösterilmiştir (14).

Elektriksel uyarı: Sinir sistemi dokusu hem in vivo hem de in vitro uygulanan DC elektrik akımına cevap verir. İn vitro zayıf elektrik akımı nörit dallanmasını stimüle eder, büyüme konisi dönüşümünü uyarır, sinir büyüme oranını ve nörit dallanmasını arttırır (15). Elektrik akımına in vivo cevaplar, nörit büyüme oranlarında artış, elektrik alanının negatif kutbuna doğru nöritlerin oryantasyonu, aksonların dallanmasında artış ve aksonal ölümde azalmadır (16).

Nörotrofik faktörler ve substratlar: Bilinen nörotrofik faktörlerin ve reseptörlerinin pekçoğu gelişmekte olan kişi ya da yetişkin omuriliğinde bulunmaktadır. Sinir sistemine yönelik bir yaralanma, amacı onarıcı veya rejeneratif işlevleri arttırmak olan sinir büyüme faktörü (17) gibi endojen büyüme faktörlerinin artışı ile sonuçlanır (18). Yaralanmaya cevap olarak bazı trofik faktörlerin ve/veya reseptörlerinin sentezindeki değişiklikler, nörotrofik faktörlerin uygulanması ile nöronların hayatta kalmalarının ve rejeneratif dallanmalarının arttığı rapor edilmiştir. Omurilik içinde embriyonik doku veya Schwann hücreleri gibi transplantların faydalı etkilerinden bazıları, bu transplante edilen hücrelerden nörotrofik faktörlerin salınmasına bağlı olabilir.

Greftleme: Hasarlanmış MSS'nin rejenerasyonunu teşvik etmek için diğer bir strateji ise, lezyonlu nöronların yakın çevresine büyüme destekleyici materyalin implantasyonudur. Greftleme, lezyonlu sahadaki kaybedilen hücrelerin yerine konması için faydalı olabilir. Glial hücreler, makrofajlar ve Schwann hücreleri skar formasyonunun oluşmasını engelleyerek ya da büyüme desteğinin tekrar kurulması ile geçişe izin vermeyen skar dokusunu atlamak için köprü vazifesi görerek lezyon bölgesine etki ederler. İmplantlar aynı zamanda trofik faktör kaynağı olarak da kullanılmışlardır.

Tablo 1. Rejenerasyon stratejileri

1. Nörotrofik faktörler <ul style="list-style-type: none"> • GDNF • NGF+BDNF+NT3 • cAMP & phosphodiesterase-4 inhibitor Roliprafim • Erythropoietin
2. Greftleme <ul style="list-style-type: none"> • Köprü olarak periferik sinir greftleri • Makrofaj greftleri • Schwann hücreleri • Olfaktor glial hücre transplantasyonu (Olfactory ensheathing cells) • Embriyonik MSS doku transplantasyonu • Sentetik materyaller: kollajen, nitrosesellüloz filtreler, karbon filamanlar
3. Kök Hücreler <ul style="list-style-type: none"> • Hematolojik kök hücreler • Nöronal kök hücreler (ependimal hücreler): • Olfaktor glia Adult olfactory bulb • Nazal mukoza • Fötal olfaktor bulbus • Kemik iliği kök hücreleri • Nöral kök hücreler ve radial glia
4. Nörit büyüme inhibitörlerinin inhibisyonu: IN-1 <ul style="list-style-type: none"> • Nogo antibody IN-1 • Nogo reseptör blokerleri • Rho inhibitörleri • Kondroitinaz
5. Elektrik stimülasyonu <ul style="list-style-type: none"> • AC elektrik akımı aksonal büyümeyi hızlandırır.
6. Skarın küçültülmesi: <ul style="list-style-type: none"> • Eksizyon • X-irradiyasyon
7. Omentum transplantasyonu

Periferik sinir greft köprüleri: Farklılaşmış MSS nöronlarının periferik sinire rejenerasyon olabildiğini gösteren ilk başarılı yayınlar 1911'de F. Tello tarafından yapılmıştır (19). Elde edilen verilerden iki sonuç çıkarılmıştır: 1) MSS nöronları periferik sinir ortamında liflerini rejenerasyon edebilirler, 2) Bu rejenerasyon denervasyona cevap olarak periferik Schwann hücreleri tarafından kemotrofik ve nörotrofik faktörlerin sentezine bağlı olabilir. Bu sonuçlar, 1980'lerin başında Aguayo ve Richardson ark.'larının omurilik, beyin ve optik sinirin rejenerasyon kabiliyetini test etmek için periferik sinir greftlerini sistemik olarak kullanmalarına kadar tekrarlanmamıştır. Aguayo ve ark., çok çeşitli MSS aksonlarının eğer aksonları periferik sinir greftine yeniden yönlendirilirse ve büyümesine izin verilirse kapsamlı şekilde rejenerasyon gösterebileceğini, ancak greftler MSS'ye rekonnekte edildiğinde genellikle aksonal uzamanın PNS/MSS bileşkesinde, greftin distal ucunda durduğunu göstermişlerdir. Aynı grup birkaç yüz lifin greft içine girdiğini göstermiştir. Anterograd transport ile işaretlenmiş rejenerasyon olan lifler, torasik omurilik seviyesinde MSS'ye yeniden girdiklerinde, greft çıkışından sonra 1-2 mm içinde aniden sonlanırlar (20). 1996'da, Cheng ve ark. (13) kesilmiş sıçan torasik kordunda boşluğu doldurmak için multipl interkostal sinir greftlerini kullanmışlardır. Aşağıya uzanan motor yolları köprüleştirmek için, greftler, rostral beyaz cevherden kaudal gri cevhere ve yukarı çıkan yollar için kaudal beyaz cevherden rostral gri cevhere doğru yönlendirilmiştir. Çok sayıda interkostal sinir grefti FGF1 içeren fibrin yapıştırıcı ile yerleştirilmiştir. Bu çalışmada, rejenerasyon olan aksone rostral güdükten greft içerisine girerler, greft içinde büyüerek kaudal güdüğün gri cevheri içerisinde ilerlerler. Kaptanoğlu ve ark., Cheng ve ark.'larının stratejisini tekrarladı ve Schwann hücrelerinin köprüyü oluşturmak için kord güdüğüne tutunma ve güdük içerisine büyüebilme yeteneği teyit edildi, ancak metod tedavi edici değildi (21). Aynı zamanda, rostral kortikospinal yolun kaudal gri cevhere beyaz gri eşleşmesini sağlamak için afidik FGF'in varlığında oblik olarak kesilmiş güdüklere (kaudal güdüğün dorsal yönü) anostomoz edildi ve oblik kesi anostomoz grubunda, periferik sinir grefti grubundan daha iyi iyileşme sağlandı (22).

ISCITT: Henrich Cheng en çok merak edilen kişilerden biriydi. 1996 yılında Karolinska'dan L. Olson ile beraber çalışmasında sıçan omurilik tam kesi yaralanmasında periferik sinir greftleri ve asidik fibroblast growth factor (aFGF) ile tamir yapılan bir sıçanda kortikospinal yolda rejenerasyon olduğunu ve sıçanın yürüebildiğini göstermişti. Dr. Tator bu sansasyonel buluşun tekrarlanabilir olduğunun başka laboratuvarlar tarafından gösterilmesi gerektiğini bildirmişti. Bir deneyin universal olarak geçerliliğinin olması ve kabul görmesi için diğer laboratuvarlar tarafından tekrarlanabilir olması gerekir. Biz, Dr. Tator'un laboratuvarında bu çalışmayı duplake ettik. Çalışmamızda aynı koşulları oluşturmamıza rağmen bu metodu tedavi edici olmadığını gösterdik (11, 23). Dr. Cheng'in bu metodu insanlara uygulayıp uygulanmadığı merak konusu idi. Dr. Cheng 120 vakaları olduğunu, periferik sinir greftlemesini sadece bir hastaya uyguladıklarını, diğer hastalara sadece aFGF verdiklerini bildirdi. Bir yıllık takipte aFGF ile tümör oluşumu görmediğini belirterek iyileşme ile ilgili somut bir şey söylemekten kaçındı.

Omurilik lezyonlarında köprüleyici olarak kullanılan diğer materyal ve dokular: Kollojen, hidrojel, astrosit ya da lamina kaplı nitrosellüloz filtreler ve karbon filamanları içeren birçok sentetik ve biyo-indirgenabilen (biodegradable) ya da non-biodegradable materyaller, deneysel hayvanlarda omurilik lezyonlarında köprü olarak kullanılmıştır. Bu deneylerden bazıları umut verici sonuçlar göstermiş olsa da, hiç birisi klinik kullanım için yeterince pozitif sonuç verememiştir.

Omentumun transplantasyonu: Yaralanmış omuriliğe vasküler kaynak olarak Goldsmith ve De la Torre (24) tarafından rapor edilmiş, yakın zaman önce omurilik yaralanması olan hastalarda uygulanmıştır. Rafael ve ark. (25) omuriliğe omental transplantlı travmatik parapleji olan bir hasta bildirmişler ve neredeyse tam düzelme oluşuna dikkat çekmişlerdir. Nagashima ve ark. (26) da omentum transplantasyonundan sonra neredeyse tam düzelmeyi göstermişlerdir. Duffil ve ekibi (27), 17 hastada omental transpozisyon uygulamasını göstermişler ve bu tekniğin nörolojik işlevleri düzeltmediğini bulmuşlardır. Bu operasyonun başarısı ve endikasyonu büyük oranda çelişkilidir ve önerilemez.

Nörit büyüme inhibitörlerinin nötralizasyonu: Myelin ile ilişkili aksone büyüme inhibitörleri erişkin memeli MSS'de aksone rejenerasyonunun başarısızlığında önemli bir rol oynayabilir. NI 35-250 myelin fraksiyonlarındaki proteinler omurilik yaralanması sonrasında aksonal uzamayı sınırlarlar (10). Güçlü büyüme konisi kolapsı yapan ve büyüme inhibitör etkileri olan membran bağımlı proteinler MSS myelininde bulunmuştur. Bu nörit büyüme inhibitörlerinden (NI-35/250) bazılarının bu proteinlere karşı oluşturulan bir antikor (IN-1) ile nötralizasyonu, erişkin omuriliğinde hasarlı nöritlerin minimal derecede uzun-mesafeli rejenerasyonlarına olanak vermiştir (28). NI-35 ve NI-250 nin nötralizasyonu, hasarlı MSS'de aksonal büyüme arttırmasına rağmen, aksonların rejenerasyonu sınırlı ve tam değildir. İnhibitör moleküllerin aktivitesinin tek bir ajanla blokajı, uzun mesafeli rejenerasyon için yeterli olmayabilir. Büyümeyi uyaran (hızlandırıcı) faktörlerin eklenmesi ile tüm inhibitörleri hedefleyen kombinasyon stratejileri, hasarlı MSS'nin zayıf rejeneratif kapasitesini yenmeye yardımcı olabilir.

Schwann hücreleri: Yaralanmadan sonra Schwann hücre proliferasyonu ve bu hücrelerin yaralanmış omurilik içine doğru ilerlemesi, hastalarda akut omurilik yaralanmasının doğal bir sonucu olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bunge ve ark. (29) omurilik yaralanması sonrasında nörolojik fonksiyonları yeniden kazanmak için, yaralanmış yada kesilmiş omurilik içerisine otolog yada homolog Schwann transplante ederek, Schwann hücrelerinin myelinize edici, proliferatif, migratuvar ve aksone-kılavuz özelliklerini kullanmayı denemişlerdir. Transplante edilen Schwann hücreleri rejenerasyon olan aksone myelinize ederken, aynı zamanda demiyelinize olmuş aksone da remiyelinize eder. Her ne kadar Schwann hücre transplantasyonu tek başına yeterli fonksiyonel iyileşmeyi sağlamıyor gözükse de, Schwann hücreleri nörotrofinler, myelin ile ilişkili inhibitörlere karşı antikorlar ve nöroprotektif ajanlarla kombine kullanılabilirler. Klinik uygulamada, periferik sinir biyopsilerinden saflaştırılmış otolog Schwann hücreleri elde etmek, bunları kültürde çoğaltmak ve greft-konakçı immünolojik rejeksiyon riski olmaksızın omuriliğe transplante etmek mümkündür.

ISCITT: James Guest (Miami, USA) Miami Project'te omurilik yaralanması laboratuvarı olan bir nöroşirürjiyendir. Dr. Guest, Schwann hücreleri ile ilgili araştırmalarından bahsetti. İnsan çalışmalarına geçme konusunda acele etmediklerini ve tam karar vermediklerini söyledi. Ayrıca olfaktör hücrelerin (OEC: Olfactory Ensheathing Cells) myelin yaptığından halen şüphesi olduğunu söyledi. Schwann hücreleri ile 30 yılı aşkın bir zamandır araştırmalar yapan Miami Project'in halen sonuca ulaşamadığını düşünüyor olması aslında omurilik yaralanmalarında ne çok parametre olduğunu ve bu parametrelerin öğrenilmesinin ne kadar zor olduğunu göstermektedir.

Mikroglia greftleri: Yaralanma sonrası mikroglial hücreler deneysel şekilde hızla aktive olurlar (30). Aktive olmuş safha boyuncu, mikroglial hücreler doku tamirinde açıkça fonksiyona sahip olan TGF- β 1 ve sitokinleri içeren çeşitli ajanlar ve FGF2, NGF ve NT-3 gibi büyüme faktörleri sekrete ederler. Bu ilk aktivasyon

safhasında, mikrogliyal hücreler fagositik değildir ve nöronal yaşam ve nörit büyümesi için muhtemel destekleyicilerdir. Bununla birlikte, müteakip safhada, nöronal dejenerasyon başladığında, aktive olmuş mikrogliyal hücreler fagositik hücrelere dönüşürler.

Kan kaynaklı makrofajlar: Yaralanmış omurilik içerisine transplantasyonunun, yaralanmış spinal aksonlarının rejenerasyonu için faydalı olabileceği düşünülmüştür (31). Yaralanmış aksonların yeniden büyümesini sağlamak için nörit büyüme inhibitör faktörlerini içeren myelin enkazının hızlı uzaklaştırılması önemli olabilir. Schwartz ve ark., MSS'de yaralanma sonrası olaylarda inflamatuvar hücrelerin, özellikle makrofajların olaya katılmasının kısıtlı olduğunu ve omurilik yaralanmasından sonra iyileşme için memeli MSS'nin, inflamatuvar hücrelerin yardımına ihtiyaç duyabileceğini ileri sürmüşlerdir (32). Bu grup, tamamen kesilmiş erişkin sıçan omuriliği içerisine otolog rejeneratif siyatik sinir ile muamele edilmiş makrofajların implantasyonunun kısmi motor iyileşmeyi sağladığını göstermişlerdir.

Embriyonik merkez sinir sistemi dokusu: Perinatal ya da erişkin omurilik lezyonu içerisine embriyonik beyin ve omurilik dokusunun transplantları, omurilik rejenerasyon araştırmasında klasik ve iyi çalışılmış stratejilerdir. Her ne kadar, transplantların konakçıya integrasyonu erişkin omuriliğine göre perinatallerde daha iyi olsa da, genelde transplantlar neonatal ve erişkin konaklarda iyi yaşarlar. Yeni doğmuş sıçanda, transplantı terkeden ve kaudal konakçı omuriliği içerisine devam eden lifler ile kapsamlı büyüme oluşmuştur. Buna karşın, postnatal 10. günden daha yaşlı konakçılarda köprü fonksiyonu mevcut olmayıp, kısıtlanmış bir büyüme görülmüştür. Iwashita ve ark. embriyonik sıçan donör omuriliğini, neonatal sıçan konakçı omuriliği içerisine greftlemişler ve greft boyunca kortikospinal yol aksonlarının dikkate değer rejenerasyonunu ve nörolojik fonksiyonun yeniden kazanılmasını saptamışlardır (33).

Olfaktor glia hücreleri: Olfaktor mukozadaki nöronlar, doğumdan sonra büyüyen ve erişkin hayatı boyunca bölünmeye devam edebilen tek nöronlardır (34). Bununla birlikte, mukozadan olfaktör içine doğru aksonların büyümesi özel glial hücreler tarafından desteklenmektedir (olfactory ensheathing cells). Bu özel hücreler, hem Schwann hücre hem de astrositik özellikleri paylaşırlar (35). Bunlar PSS-MSS sınırını geçtiği bilinen tek glial hücrelerdir. Ek olarak, kültür içinde uygun aksonları myelinize etme kabiliyetine sahiptirler (36). Olfaktor glial hücreler, yaralanmış aksonlara uzun mesafe rejenerasyon için uygun faktörleri sağladıklarından, bu hücreler omurilik yaralanmasının tedavisinde yeni imkanlar sağlayabilir.

ISCITT: Geoffrey Raisman OEC hücreleri ile deneysel çalışmalar yapmaktaydı. Bu çalışmalarını klinikte hastalara taşıma yönünde planları olduğunu bildirdi. Omurilik yaralanmasında asıl sorunun astrositik skar olduğu, rejenere olmaya çalışan aksonların bu skarı aşamadığı ancak olfaktör kılıf hücrelerinin bu skarı açabileceği bildirildi.

ISCITT: Hongyun Huang nazal fetüs olfaktör mukozadan alınan olfaktör kılıf hücrelerinin (OEC, olfactory ensheathing cells) omuriliğe ekilmesinin kronik yaralanmada dahi iyileşme ile sonuçlanabileceğini bildirdi. Toplantıda 300 hasta sundu, daha yüzlerce hastası olduğundan bahsetti. Düşük olan fetüslerden kendi laboratuvarlarında OEC alıyor ve 10 gün kültür yapıyor, daha sonra hastaya uyguluyormuş. Ortalama ASIA skoru 39'dan 45'e çıkmış ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark varmış. Kendisine bunun klinik bir çalışma olmadığını söylediğimizde bize "işe yaradığını düşündüklerini!!" söyledi. Bu vakalarını yayınlayacak bir dergi henüz bulunamışlar, devamlı red ediliyorlarmış. Konuşmasında hasta memnuniyetini göstermek için istatistiksel sonuçlardan ziyade hastaların gönderdiği mektupların slaytlarını gösterdi.

Ependimal hücreler: Lateral ventriküllerin subependiması içinde prekürsör hücre topluluğunun mevcudiyeti bilinmektedir (37). Nestin, yetişkin MSS'de nöroepitelyal prekürsör hücreler içinde bulunan bir aracı proteindir. Aynı zamanda yetişkin MSS'nin lateral ventriküllerinin subependimasında bulunan multipotent prekürsör hücrelerde in vitro olarak tanımlanmıştır (38). Omuriliğin gelişimi sırasında, santral kanalın nöroepitelyal tabakasındaki kök hücrelerinde nestin ekspresyonu saptanmıştır. Bu ekspresyon gelişim tamamlandığında progressif olarak azalmaktadır. Nestin immünreaktif hücreler, yetişkin beyinde kök hücrelerin kaynağı olduğu düşünülen lateral ventriküllerin subependimasında in vivo olarak gösterilmiştir (39). Bununla birlikte, her ne kadar yetişkin omuriliğinin in vitro olarak nöral kök hücreleri içerdiği rapor edilmiş olsa da, yetişkin memeli omuriliğinde prekürsör hücrelerin kaynağı in vivo olarak 1999'a kadar tanımlanmamıştır.

Attar ve ark. (6) ependimal hücrelerin kök hücre özellikleri ve bunların yeni destek hücreler ve aksonal rejenerasyon için matris sağlamlasındaki muhtemel rollerine dikkat çekmek amacı ile bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmaya göre omurilik yaralanmasından sonra santral kanal etrafındaki silialı ependim hücrelerinin içinde geniş myelin yapısı olduğu gözlemlendi. Böylece ependim hücrelerinin omurilik içinde yerleşmiş erişkin tip kök hücre olduğunu ilk defa kanıtlamış oldular. Bu hücrelerin terapötik potansiyelleri, kültürü yapılmış kök hücrelerin transplantasyonu yapılarak ya da EGF ve FGF2 gibi eksojen büyüme faktörleri ile endojen kök hücrelerin stimülasyonu ile anlaşılabilir (21).

Kök hücre: Kök hücre bir canlının vücudunda çok uzun süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücrelere verilen addır. Merkezi sinir sistemindeki hücrelerin kök hücre olarak adlandırılabilmesi için bu hücrelerin neuron, astrosit ya da oligodentrosit'e dönüşebilmesi ve kendi kendini yenileyebilmesi lazımdır. Progenitor hücre ise kök hücreden doğrudan oluşan hücrelere denir. Progenitor terimi kök hücreye göre kısıtlı rejenerasyon kapasitesi olan hücreler için kullanılır. Kök hücreler nöral, kemik iliği kök hücresi, embriyonik kök hücre olarak sınıflandırılabilir.

Nöral

- Beyinde subventriküler bölge
- Spinal kanal etrafındaki ependimal hücreler
- Parankimal glial progenitor hücreler
- Hippokampus dentate girus hücreler

Kemik iliği kök hücresi

- Kemik iliği stromal cells-mesenchymal kök hücre
- Hematopoetik kök hücre
- Side population

Embriyonik

- Embriyonik nor karsinoma hücreleri
- Embriyonik germ hücresi
- Embriyonik kök hücre: blastosit dönem implantasyon öncesi embriyonun pluripotent iç hücrelerinden oluşur.
- Multipotent fetal kök hücre: düşüklerdeki fütüslerden elde edilir.

Omurilik yaralanmasında yaralanma bölgesinde neuron, astrosit ya da oligodentrosit'e dönüşebilecek hücrelerin ideal kaynağı halen bilinmemektedir. Muhtemel kaynaklar, serebral subependima ya da omurilik ependimasındaki yetişkin ya da fetal kök hücreler ya da MSS kaynaklı olmayan nöral prekürsör hücreleri içermektedir. Birçok organda küçük alanlarda yerleşmiş ekstraselüler substrat içinde bir ya da daha fazla kök hücreye ev sahipliği yapılır ve bu bölge yenilenmeyi kontrol eder. Buradan elde edilen erişkin kök hücrelerin beyinde subventriküler bölgedeki prekürsör hücreler (40) ya da omurilikte santral kanal çevresindeki ependimal hücreler olduğu düşünülmüştür.

Omurilik Yaralanmasında Hücre Tedavisi: Hayvan Çalışmaları

Omurilik yaralanmasında omurilik içine hücre tranplantasyonu artık "hücre tedavisi, cell therapy" olarak adlandırılmaktadır. Omuriliğe transplante edilen bu hücrelerin pek çoğu neuron, astrosit ya da oligodentrosit gibi omurilik hücrelerine dönüşmesi amaçlanan kök hücrelerdir. Bunun dışında yaralanma bölgesinde rejenerasyona destek verebilecek, nörotrofik faktörleri salgılayabilecek Schwann hücresi ya da olfaktör glia hücresi transplantasyonu yapılabilir. Yaralı omurilik dokusunun başka bir doku ile değiştirilmesi omurilik bütünlüğünün devamını sağlamak amacıyla yaşayan hücre miktarını arttırmaya yönelik metodlardır.

McDonald ve ark. (41) travmatik yaralanmadan 9 gün sonra, nöral farklılaşmış fare embriyjenik kök hücrelerinin sıçan omuriliğine transplantasyonunun, transplant-kaynaklı hücrelerin hayatta kaldığını ve bu hücrelerin astrosit, oligodentrosit ve nöronlara farklılaşması ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu hücreler, lezyon kenarından en fazla 8 mm uzağa migrasyon göstermişlerdir. Bunun ötesinde, yürüyüş analizleri ile transplantasyon uygulanan sıçanların arka bacakları ile ağırlıklarını taşıyabildikleri, kontrol sıçanlarda arka bacaklarda bunun olmadığı gösterilmiştir. Nistar ve ark. (42) ise insan embriyonik kök hücrelerin omuriliğe transplante edildikten sonra oligodentrosite dönüşerek myelinizasyon yapıtlarını göstermiştir.

Lepore ve ark. (43) nöral prekürsör hücrelerin MSS yaralanmasında ümit verici olduğunu, olası klinik uygulamada doğrudan parenkim enjeksiyonuna alternatif bir yol bulmayı amaçladıklarını bildirmişlerdir. Bu amaçla servikal omurilik yaralanmasında lomber ponksiyon ile nöral prekürsör hücreler intratekal olarak uygulanmıştır. Sonuçlar bu hücrelerin servikal kesi bölgesine ulaştığını ve üç matür MSS hücresine (nöron, astrosit ve oligodentrosit) dönüştüğü gösterilmiştir. Iwanami ve ark. (44) insan nöral kök hücrelerinin omurilik yaralanmasında primatlara transplantasyonunun bu hücrelerin nöron, astrosit ve oligodentrosite dönüşmesiyle sonlandığını ve bunun klinik iyileşme ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda, bu hücrelerin insan omurilik yaralanması tedavisinde kullanılabilirliği önerilmiştir.

Xiao ve ark. (45) insan erişkin olfaktör epitel hücrelerini kadvardan izole etmişler, Bu nörosfer oluşturan hücrelerin brain derived neurotrophic factor (BDNF) ürettiklerini göstermişler ve bunları rubrospinal traktus aksonlarının retrograd hücre atrofisinden kurtarılması ve fonksiyonel iyileşmenin artırılması için kullanmışlardır. Bu nöroepitelial progenitörlerin rubrospinal traktus aksonlarının rejenerasyonunu sağladığı ve omurilik yaralanmasında otolog kök hücre olarak etkin iyileşme sağladığını göstermiştir.

Koshizuka ve ark. (46) hematopoetik kök hücrelerin nöral hücre serisine dönüştüğünü ve fare omurilik yaralanmasında klinik iyileşmeyi düzelttiğini göstermişlerdir. Erişkin insandan alınan Schwann hücreleri, subventriküler bölge hücreleri, olfaktör glial hücreler, kemik iliği hücreleri sıçan omuriliğinde myelin oluşturmuşlar, aksonal rejenerasyonu sağlamışlardır ve ileti (conduction velocity) tekrar başlamıştır (47).

Michal Schwartz ve ark. (32) omurilik yaralanmasında uyarılmış homolog makrofajların iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Daha sonra bu çalışma bir klinik çalışma haline dönüşmüş ve geçen ay ilk kısmı yayınlanmıştır (2).

Kulbatski ve ark. (48) bu hayvan çalışmalarının sonucunda omurilik yaralanmasında insana transplante edilecek ideal hücrenin aslında ne olduğunun tam olarak bilinmediğini ancak güçlü ka-

nitların bölge spesifik nöral progenitor kök hücrelerin olması gerektiğini bildirirler. Yapılmakta olan bu kadar çok çalışmaya rağmen asıl soruların halen cevapsız kalması omurilik yaralanmasında rejenerasyonun ne denli kompleks ve aşılması güç bir patoloji olduğunu göstermektedir. Bu hayvan çalışmalarının devamı olarak klinik çalışmalar henüz başlamamıştır.

Omurilik Yaralanmasında Hücre Tedavisi: İnsan Çalışmaları

Omurilik yaralanmalarında rejenerasyon çalışmalarının yapıldığı hayvan deneyi sayısında son yıllarda dünyada hızlı bir artış görmektedir. Çok yakın zaman önce bazı klinikler Faz I insan çalışması da başlatmıştır. Bu merkezlerin çoğu henüz çalışmalarının sonuçlarını yayınlamadıkları için yaygın olarak bilinmemektedir. Michal Schwartz ve arkadaşları Eylül 2005 makalesinde uyarılmış homolog makrofajların akut omurilik yaralanmasında kullanımını amaçlayan Faz I klinik çalışmanın erken sonuçlarını yayınlamıştır (2). Omurilik yaralanmasında immun hücre tedavisinin yapıldığı bu çalışmada asıl amaç bu yeni tedavinin güvenlik profilinin gösterilmesidir. Her Faz I çalışmada olduğu gibi kontrol grubu içermemesi ve küçük bir grup ile çalışılmış olması sonucun bir ön bilgi olarak kabul edilmesi gerektiğini gösterir. Ayrıca bu çalışmada tam (komplet) omurilik yaralanması olan hastalar seçilmiştir. Bu çalışmada 8 hastadan 3'ünde ASIA skoru A iken zaman içinde C olmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bu çalışma sonuç olarak otolog makrofaj hücre tedavisinin akut omurilik yaralanmalı hastalarda iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Feron ve ark. (1) henüz basılmakta olan makalelerinde akut omurilik yaralanmasında otolog olfaktör glial hücrelerin yaralı omuriliğe transplantasyonunun uygunluğunu ve güvenliğini araştırmışlardır. Bu Faz I çalışmada 3 erkek paraplejik hasta bulunmaktadır. Prosedürü takip eden bir yılda bu işleme bağlı cerrahi sahada yeni omurilik hasarı, tümör ya da kist oluşumu gözlenmemiştir. Bu çalışma sonuç olarak otolog olfaktör glial hücre tedavisinin akut omurilik yaralanmalı hastalarda güvenli olduğunu göstermiştir.

Park ve ark. (3) yaralanmış omurilik dokusu içine otolog kemik iliği hücresi transplantasyonu yapmışlar ve hastalara granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (MG-CSF) uygulamışlar. Bu faz I çalışmada 6 hasta kullanılmıştır. Hastaların dördünde iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışma sonuç olarak otolog kemik iliği hücre tedavisinin akut tam omurilik yaralanmalı hastalarda güvenli olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmaların ortak özellikleri hepsinin Faz I çalışma olması ve hastalarda tam omurilik yaralanması (ASIA-A) olmasıdır. Bu çalışmalarda bildirilen metotlar ile bildirilen süre içinde bu metoda bağlı hastalara ek bir yan etki görülmediği ve metotların güvenli olabileceği bildirilmekte, kullanılan hiçbir metodun tedavi edici olduğu iddia edilmemektedir. Bu ön çalışmalar uzun süreli vaka-kontrollü ileri çalışmaların yapılabilmesi için gereklidir. Literatürde omurilik yaralanmasının tedavisi ile ilgili bunlardan başka klinik çalışma bulunmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Birkaç yıl önce omuriliğin gerçek tamiri (rejenerasyon) imkânsız olarak görülmekte idi. Günümüzde halen tatmin edici bir tedavi metodu bulunmamış olmakla birlikte, ne mutludur ki

hücre, hayvan ve son zamanlardaki insan deney ve araştırmalarının sonuçları ümit vericidir.

Rejenerasyon amacı ile yapılan ve kök hücre tedavilerinin uygulandığı hayvan çalışmalarının sonucunda omurilik yaralanmasında insana transplante edilecek ideal hücrenin aslında ne olduğun tam olarak bilinmemekte ancak güçlü kanıtların bölge spesifik nöral progenitor kök hücrelerin olması gerektiği düşünülmektedir. Bu hayvan çalışmalarının çoğunun klinik çalışmaları başlamamış, başlayanların ise sonuçları henüz alınmamıştır.

Sınırlı sayıda yayınlanan Faz I çalışmalarının sonucunda bildirilen tedavi metotlarının etkinliğini kanıtlamak için uzun süreli, vaka-kontrollü, randomize, kör, çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmektedir. Aksi takdirde klinik araştırması yapılmamış ya da henüz tamamlanmamış bir metot, standart tedavi metodu olarak kabul edilemez. Omurilik yaralanması sonucu felç olan hastalar ve aileleri bu ağır patoloji ve sakatlık ile ruhsal, sosyal, fiziksel ve maddi olarak mücadele etmek zorundalardır. Bazı bilim merkezleri kök hücrelerin "panacea" (her derde deva) olduğunu bildirmektedir. İnternette ve medyada bu hücreleri ya da benzerlerini kullanarak hastaları belli bir ücret karşılığında iyileştirdiğini bildiren ilanlara rastlamak mümkündür. Omurilik yaralanmasında hastaları iyileştirdiğini reklâm yolu ile duyuran kliniklerin bu konuda bilimsel yayın ya da bilimsel araştırmasına hiç rastlanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu denemeler, tecrübeler ya da bilgiler, hastalar ve aileleri ile paylaşılmadan önce bilimsel, kanıt dayalı, ispatlanabilir ve tekrarlanabilir özellikleri ile bilimsel ortamlarda paylaşılmalı ve tartışılmalıdır.

ISCITT: Profesör Milan Dimitrijevic "hastayı ayağa kaldıramayan hareketin işe yaramaz olduğunu" söylediğinde omurilik rejenerasyonu için özellikle Çin'de yapılan çalışmaların sonuçlarının aslında ne kadar zayıf olduğu anlaşılmaktadır. Bu toplantıda pek çok sunumda sonuçlar hasta memnuniyetini bildiren mektuplar ve gazete küpürleri ile fotoğraflardan oluşmaktaydı. Sunulan serilerde ASIA-A olan hastalarda iyileşme olmadığı ASIA-B olan hastaların ASIA-C'ye yükseldiği bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmekteydi. Dr. Hongyun Huang'ın sunumunda yüzlerce hastanın ASIA skoru 39'dan 45'e çıkmıştı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ancak bunun fonksiyonel önemi ne olabilirdi ki! Hongyun Huang'ın yüzlerce hastasından bir tanesi bile kalkıp yürüyememişti (En iyi hastaların videolarını gördüğümüzde iyileşme olduğundan Dr. Tator'da, biz de hiç ikna olmadık). Bu çalışmaların bir şekilde başlamış olması her ne kadar umut verici ise de belki daha kontrollü olarak yapılması gerekebilir. Dr. Young herhalde bunu fark etmiş olmalı ki toplantıyı Çin'de yapmayı uygun görmüştü. Benzer konularla uğraşan temel bilimciler ile klinisyenlerin bir kısmını bir araya getiren bu toplantı omurilik yaralanmasında dünyada nerede olduğumuzu daha iyi anlamamız için çok güzel bir fırsattı.

Kaynaklar

- Féron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 2005;128:2951-60.
- Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, Attias J, Bakimer R, et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *J Neurosurg Spine* 2005;3:173-81.
- Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005;11:913-22.
- Beattie MS, Bresnahan JC, Komon J, Tovar CA, Van Meter M, Anderson DK, et al. Endogenous repair after spinal cord contusion injuries in the rat. *Exp Neurol* 1997;148:453-63.
- Namiki J, Tator CH. Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury. *J Neuropat Exp Neurol* 1999;58:489-98.
- Attar A, Kaptanoğlu E, Aydın Z, Ayten M, Sargon MF. Electron microscopic study of the progeny of ependymal stem cells in the normal and injured spinal cord. *Surgical Neurology* 2005;64:28-32.
- Ng WP, Cartel N, Roder J, Roach A, Lozano A. Human central nervous system myelin inhibits neurite outgrowth. *Brain Res* 1996;720:17-24.
- Caroni P, Schwab ME. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 1988;106:1281-8.
- McKerracher L, David S, Jackson DL, Kottis V, Dunn RJ, Braun PE. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 1994;13:805-11.
- Schwab ME, Kapfhammer JP, Bandtlow CE. Inhibitors of neurite growth. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:565-95.
- Kaptanoğlu E, Tator CH. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri (Strategies for neuroprotection after spinal cord injury). In: Zileli M, Özer F, editors. Omurilik ve omurga cerrahisi. İzmir; 2002. p. 813-32.
- Smith GM, Miller RH, Silver J. Changing role of forebrain astrocytes during development, regenerative failure, and induced regeneration upon transplantation. *J Comp Neurol* 1986;251:23-43.
- Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: Partial restoration of hind limb function. *Science* 1996;273:510-13.
- Salvio T, Schwab ME. Lesioned corticospinal axons regenerate in myelin-free rat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4130-3.
- Erskine L, Steward R, McCaig CD. Electric field directed growth and branching of cultured frog nerves, effects of aminoglycosides and polycations. *J Neurobiol* 1995;26:523-36.
- Roederer E, Goldberg NH, Cohen MJ. Modification of retrograde degeneration in transected spinal axons of the lampreys by applied DC current. *J Neurosci* 1983;3:153-60.
- Richardson PM, Verge VMK. The induction of a regenerative propensity in sensory neurons following peripheral axonal injury. *J Neurocytol* 1986;15:585-94.
- Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996;76:319-70.
- Tello F. La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. *Trab Lab Invest Biol* 1911;9:123-59.
- David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science Wash DC* 1981;214:931-3.
- Tator CH. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurg* 1998;42:696-708.
- Kaptanoğlu E, Caner H, Surucu HS, Akbiyik F. Effect of mexiletine on lipid peroxidation and early ultrastructural findings in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1999;91:200-4.
- Kaptanoğlu E, Tsai E, Tator CH. Functional and histological examination of spinal cord transection repair strategies and neurotrophic growth factors. *J Neurotrauma* 1999;16:1011-23.
- Goldsmith HS, De La Torre JC. Axonal regeneration after spinal cord transection and reconstruction. *Brain Res* 1992;589:217-24.
- Rafael H, Malpica A, Espinoza M, Moromizato P. Omental transplantation in the management of chronic traumatic paraplegia. Case report. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;114:145-6.
- Nagashima C, Masumori Y, Hori E, Kubota S, Kawanuma S, Shimada Y, et al. Omentum transplantation to the cervical cord with microangioplasty. *No Shinkei Geka*. 1991;19:309-18.
- Duffill J, Buckley J, Lang D, Neil-Dwyer G, McGinn F, Wade D. Prospective study of omental transposition in patients with chronic spinal injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:73-80.
- Schnell L, Schwab ME. Sprouting and regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1993;5:1156-71.
- Bunge RP. Expanding roles of Schwann cell: Ensheathment, myelination, tropism and regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3:805-9.
- Kreutzberg GW. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-8.
- Franzen R, Schoenen J, LePrince P, Joosten E, Moonen G, Martin D. Effects of macrophage transplantation in the injured adult rat spinal cord: a combined immunocytochemical and biochemical study. *J Neurosci Res* 1998;51:316-27.

32. Schwartz M, Lazarov-Spiegler O, Rapalino O, Agranov I, Velan G, Hadani M. Potential repair of rat spinal cord injuries using stimulated homologous macrophages. *Neurosurgery* 1999;44:1041-5.
33. Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M. Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature* 1994;367:167-70.
34. Farbman MG. Olfactory neurogenesis: Genetic or environmental control? *Trends Neurosci* 1990;13:362-5.
35. Doucette R. Olfactory ensheathing cells: potential for glial cell transplantation into areas of CNS injury. *Histol Histopathol* 1995;10:503-7.
36. Devon R, Doucette R. Olfactory ensheathing cells myelinate dorsal root ganglion neurites. *Brain Res* 1992;589:175-9.
37. Lois C, Alveraz-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2074-77.
38. Gritti A, Parati EA, Cova L, Frolichsthal P, Galli R, Wanke E, et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1996;16:1091-100.
39. Tohyama T, Lee VM, Rorke LB, Marvin M, McKay RD, Trojanowski JQ. Nestin expression in embryonic human neuroepithelium and in human neuroepithelial tumor cells. *Lab Invest* 1992;66:303-13.
40. Craig CG, Tropepe V, Morshead CM, Reynolds BA, Weiss S, van der Kooy D. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J Neurosci* 1996;16:2649-58.
41. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999;5:1410-2.
42. Nistar GI, Totoiu MO, Haque N, Cvarpenter MK, Keirstead HS. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* 2005;49:385-96.
43. Lepore AC, Bakshi A, Swanger SA, Rao MS, Fischer I. Neural precursor cells can be delivered into the injured cervical spinal cord by intratecal injection at the lumbar cord. *Brain Res* 2005;1045:206-16.
44. Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, et al. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res* 2005;80:182-90.
45. Xiao M, Klueber KM, Lu C, Guo Z, Marshall CT, Wang H, et al. Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery. *Exp Neurol* 2005;194:12-30.
46. Koshizuka S, Okada S, Okawa A, Koda M, Murasawa M, Hashimoto M, et al. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:64-72.
47. Kocsis JD, Akiyama Y, Radtke C. Neural precursors as a cell source to repair the demyelinated spinal cord. *J Neurotrauma* 2004;21:441-9.
48. Kulbatski I, Mothe AJ, Nomura H, Tator CH. Endogenous CNS derived stem/progenitor cell approaches for neurotrauma. *Curr Drug Targets* 2005;6:111-26.