

20 Fonksiyonel Ürolojide Kök Hücre Uygulamaları

Gökhan SÖNMEZ¹, Türev DEMİRTAŞ², Abdullah DEMİRTAŞ¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Kök hücre tedavileri fonksiyonel ürolojide giderek etkinliğini artırmakta ve sık kullanılır hale gelmektedir. Özellikle kadın hastalarda stres üriner inkontinans, aşırı aktif mesane, hipoaktif mesane gibi hastalıklar, kök hücrenin uygulanabilirliğinin gösterildiği bazı fonksiyonel ürolojik patolojilerdir. Bu derleme de, ürolojide kök hücre uygulamalarının tarihsel gelişiminden ve yukarıda bahsedilen, kadınlarda sık görülen fonksiyonel ürolojik hastalıklara günümüzde uygulanabilen kök hücre yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, Üroloji, Fonksiyonel, Mesane

Giriş

Tıbbın hemen her dalında olduğu gibi, ürolojide de kök hücre tedavileri son yıllarda oldukça yaygın uygulanır hale gelmiştir. Bu tedavinin uygulandığı ürolojik problemlerin başında da fonksiyonel ürolojik sorunlar yer almaktadır. Fonksiyonel ürolojik hastalıklar genel olarak her iki cinsiyeti de etkilemektedir (1).

Stres üriner inkontinans, aşırı aktif mesane ve hipoaktif mesane kadınlarda kök hücre tedavisinin etkinliğinin gösterildiği, sık görülen bazı fonksiyonel ürolojik patolojilerdir.

Bu derleme de, ürolojide kök hücre uygulamalarının tarihsel gelişiminden ve yukarıda bahsedilen, kadınlarda sık görülen fonksiyonel ürolojik hastalıklara günümüzde uygulanabilen kök hücre yaklaşımlarından bahsedilecektir.

1. Ürolojide İlk Kök Hücre Uygulamaları

Kök hücre tedavileri ilk kez 1980'li yılların başlarında popüler hale gelmiştir (2). Kök hücrelerin üroloji alanında ilk kullanımları ise 2000'li yıllarda bildirilmiştir. Atala ve ark. 2006 yılında, sistoplasti uygulanacak hastalara otolog kök hücre kullanarak mesane dokusu oluşturulduğunu raporlamıştır (3). O yıllarda kök hücre uygulamaları, ağırlıklı olarak erektil disfonksiyon üzerine yoğunlaşmıştır (4, 5). Ancak o dönemde gerçekleştirilen birkaç çalışma ile stres üriner inkontinansda kök hücre tedavisi sıklıkla gündeme gelmeye başlamış ve ilk denemeler gerçekleştirilmiştir (6, 7). Ardından hayvan çalışmalarının sonuçları ve nihayet çok merkezli ve daha fazla hasta sayılı çalışmaların sonuçları bildirilmeye başlanmıştır (8, 9).

Fonksiyonel kadın ürolojisinde, kök hücre tedavi yönteminin başarılı olduğu bildirilen diğer sorunlar ise aşırı aktif mesane ve detrusor hipoaktivitesi olmuştur (10-12). Hipoaktif mesane ile ilgili ilk insan çalışması ve başarılı sonuç ise Levanovich ve ark. tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır (13).

Günümüzde, ilerleyen tıp teknolojisi ve kök hücre tedavilerinde ki gelişmeler neticesinde, fonksiyonel ürolojik hastalıklarda kök hücre tedavisi, giderek popülerlik kazanmakta ve ürologların ilgi alanı olmaya devam etmektedir.

2. Stres Üriner İnkontinansa Kök Hücre

Tedavi prensibi, üriner sfinkter yetmezliği olan hastaların eksternal üretral sfinkter bölgesine, çoğalma ve farklılaşma özelliği olan kök hücrelerin enjekte edilmesi ve sfinkter rejenerasyonunun sağlanması üzerine kurulmuştur (14). Carr ve ark. 2006 yılında, sfinkter bölgelerine kas kaynaklı kök hücre uyguladıkları 8 hastanın 1 yıllık takip verilerini sunmuşlardır (6). Araştırmacılar, toplam 5 hastada tedavinin başarılı olduğunu ve hastaların hiçbirinde istenmeyen olay gözlemlenmediğini raporlamışlardır. Aynı araştırma ekibi, 2013 yılında 38 vakalık serilerinin sonuçlarının başarılı olduğunu bildirmiş ve uygulanması gereken doz miktarını tanımlamışlardır (7). 2014 yılında ise, aynı araştırmanın çok merkezli ve 80 hastadan oluşan sonuçları yayınlanmış ve denenen dozlarının hiçbirinde istenmeyen olaylara rastalanmadığı bildirilmiştir (8). Kuismanen ve ark. 2014 yılında, sfinkterik bölgeye adipoz kaynaklı kök hücre enjeksiyonu sonuçlarını yayınlamışlardır (15). Adipoz dokunun daha iyi farklılaşabilen, daha kolay elde edilebilen ve daha güvenli kök hücre kaynağı olduğunu savunan araştırmacılar, uygulama yaptıkları ilk 5 hastanın tamamında başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz kaynaklı kök hücre üzerine yoğunlaşmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiş hatta kas kökenli kök hücre enjeksiyonu ile adipoz kökenli kök hücre enjeksiyonun başarı oranlarını karşılaştıran yayınlar bile yapılmıştır (16, 17).

Ancak yıllar içerisinde yapılan çalışmalar ve elde edilen birikimler, bu kök hücre uygulamalarının genellikle, konvansiyonel stres üriner inkontinans tedavilerinin (askı ameliyatları, sfinkter vb.) gerisinde kaldığını, ancak özellikle komorbiditesi fazla ve yaşlı hastalarda uygulanabileceğini göstermektedir (18). Elde edilen bu tecrübe, ürologlar ve doku mühendisleri için yeni

bir araştırma alanı meydana getirmiştir: kök hücre kullanılarak elde edilen, yani daha biyolojik askı materyalleri (19-21). Wang ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında poliglikolik asit üzerine adipoz kaynaklı kök hücre emdirerek oluşturdukları askı materyallerinin, transplante edildikten ratlarda etkili sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (21). Genel olarak, bir iskelet yapı üzerine kök hücre ekilmesi ve oluşan materyallerin mesh ya da fasya yerine kullanılması üzerine bunun gibi başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, konu ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve fonksiyonel üroloji için önemli bir ilgi alanı olma özelliğini korumaktadır.

3. Fonksiyonu Azalmış Mesanede Kök Hücre

Uluslararası kontinans derneği (International Continence Society) hipofonksiyone mesaneyi "kasılma gücü ya da süresi azalmış, bunun sonucunda da boşalma süresi uzamış ya da boşalması mümkün olmayan mesane" olarak tanımlamaktadır. Genellikle aferent ya da eferent sinir hasarı, detrusörde myojenik hasar gibi nedenlere bağlıdır ve süreci tamamen geriye döndürecek standart bir tedavi metodu yoktur. Antikolinergik tedaviler yalnızca belirli düzeyde iyileşme sağlayabilmekte, mesanenin tam boşaltılabilmesi için temiz aralıklı kateterizasyon, perkütan sistostomi gibi destek tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır (22). Bu nedenle, stres üriner inkontinans ile benzer şekilde, hipofonksiyone mesanede de kas kaynaklı, kemik iliği kaynaklı ve adipoz kaynaklı kök hücre kullanımı gündeme gelmiştir (23-25). İnsanda ilk denemelerden biri 2015 yılında Levanovich ve ark. tarafından yayınlanmıştır (13). Kronik obstrüksiyona bağlı hipofonksiyone mesane gelişen hastaya kas kökenli kök hücre enjeksiyonu uygulanmış ve 1 yıllık takipler sonucunda başarılı ve gelecek vadede sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, belirtildiği gibi, konu ile ilgili insan çalışmaları oldukça sınırlı olup, bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ve uzun dönem sonuçlara ihtiyaç olduğu aşikârdır.

4. Aşırı Aktif Mesane ve Kök Hücre

Yaşla birlikte prevelansı artan aşırı aktif mesane tedavisinde, davranış tedavileri, farmakolojik tedaviler ve bazı cerrahi prosedürler uygulanabilmektedir. En sık kullanılan ajanlar anti-kolinergikler olmakla birlikte bu ilaçlar genellikle semptomatik düzelme sağlamakta, ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkileri nedeniyle hasta toleransını zorlamaktadır (22).

Kök hücre tedavileri, son yıllarda aşırı aktif mesane hastaları için de gündeme gelmiştir. Huang ve ark. hiperlipidemi yöntemiyle aşırı aktif mesane meydana getirdikleri ratları intravenöz adipoz kaynaklı kök hücre enjeksiyonu ile tedavi etmeye çalışmış ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (11). Benzer hayvan çalışmaları daha sonraki yıllarda da devam etmiştir (26). Woo ve ark. bu çalışmalardan farklı olarak insandan elde ettikleri mezenkimal kök hücreleri ratlara uygulamış ve yöntemin etkili olduğunu savunmuşlardır (27). Literatürde yöntemin gelecek vadedmesine neden olan sınırlı sayıda başka hayvan çalışmaları da bulunmaktadır (22). Ancak, aşırı aktif mesane tedavisinde kök hücre uygulamalarının klinik kullanıma girmesi için, insanlar üzerinde yapılmış çalışmalara ve orta-uzun vadeli sonuçlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Narter F. Androlojide moleküler tıp uygulamaları empotanza hücre tedavileri. *Androloji Bülteni* 2005; 21: 107-11.
- Islam A. Haemopoietic stem cell: a new concept. *Leukemia Research* 1985; 9: 1415-32.
- Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo J, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *The Lancet* 2006; 9518: 1241-6.
- Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. *Experimental and Clinical Transplantation* 2010; 8: 150-60.
- Castiglione F, Hedlund P, van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van Poppel H et al. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2013; 63: 551-60.
- Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 881-3.
- Carr L, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M, et al. Autologous muscle-derived cell as therapy for stress urinary incontinence: A randomized, dose-ranging trial. *J Urol* 2010; 183: 587-8.
- Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, Robert M, Kaufman MR, Sirls LT, et al. Autologous muscle-derived cell therapy for treatment of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2014; 192: 469-76.
- Zhao W, Zhang C, Jin C, Zhang Z, Kong D, Xu W, et al. Periurethral injection of autologous adipose derived stem cells with controlled-released nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. *Eur Urol* 2011; 59: 155-63
- Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Kadekawa K, Oshiro Y, Uchida A, et al. Restoration of bladder contraction by bone marrow transplantation in rats with underactive bladder. *Biomed Res* 2007; 28: 272-80
- Huang YC, Shindel AW, Ning H, Lin G, Harraz AM, Wang G et al. Adipose derived stem cells ameliorate hyperlipidemia associated detrusor overactivity in a rat model. *J Urol* 2010; 183: 1232-40.
- Yokoyama T, Huard J, Pruchnic R, Yoshimura N, Qu Z, Cao B, et al. Muscle-derived cells transplantation and differentiation into the lower urinary tract smooth muscle. *Urology* 2001; 57: 826-31.
- Levanovich PE, Diokno A, Hasenau DL, Lajiness M, Pruchnic R, Chancellor MB. Intradetrusor injection of adult muscle-derived cells for the treatment of underactive bladder: pilot study. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 465-7
- Chung E. Stem-cell-based therapy in the field of urology: a review of stem cell basic science, clinical applications and future directions in the treatment of various sexual and urinary conditions. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1623-32.
- Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, Mannerström B, Tomás E, Miettinen S, et al. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem Cell Transl Med* 2014; 3: 936-41.
- Li M, Li G, Lei H, Guan R, Yang B, Gao Z, et al. Therapeutic Potential of Adipose-derived Stem Cell-based Microtissues in a Rat Model of Stress Urinary Incontinence. *Urology* 2016; 97: 277.e1-277.e7.
- Cui L, Meng Q, Wen J, Gao Z, Yan Z, Tian Y, et al. A Functional Comparison of Treatment of Intrinsic Sphincter Deficiency with Muscle-Derived and Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *IUBMB Life* 2018; 70: 976-84.
- Hillary CJ, Roman S, MacNeil S, Aicher WK, Stenzl A, Chapple CR. Regenerative medicine and injection therapies in stress urinary incontinence. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 151-61.
- Roman S, Mangir N, Bissoli J, Chapple CR, MacNeil S. Biodegradable scaffolds designed to mimic fascia-like properties for the treatment of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *J Biomater Appl* 2016; 30: 1578-88.
- Hillary CJ, Roman S, Bullock AJ, Green NH, Chapple CR, MacNeil S. Developing Repair Materials for Stress Urinary Incontinence to Withstand Dynamic Distension. *PLoS One* 2016; 11: e0149971.
- Wang Y, Shi GW, Wang JH, Cao NL, Fu Q. Adipose-derived stem cells seeded on polyglycolic acid for the treatment of stress urinary incontinence. *World J Urol* 2016; 34: 1447-55.
- Shin JH, Ryu CM, Yu HY, Shin DM, Choo MS. Current and Future Directions of Stem Cell Therapy for Bladder Dysfunction. *Stem Cell Rev Rep* 2020; 16: 82-93.
- Song YS, Lee HJ, Doo SH, Lee SJ, Lim I, Chang KT, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor (HGF) inhibit collagen deposit and improve bladder function in rat model of bladder outlet obstruction. *Cell Transplant* 2012; 21: 1641-50.
- Nitta M, Tamaki T, Tono K, Okada Y, Masuda M, Akatsuka A, et al. Reconstitution of experimental neurogenic bladder dysfunction using skeletal muscle-derived multipotent stem cells. *Transplantation* 2010; 89: 1043-9.
- Orabi HGC, Rousseau A, Fradette J, Bolduc S. Adipose Derived Stem Cells for treatment of Lower Genitourinary Dysfunction. *J Stem Cell Res Ther* 2014; 4: 190-7
- Liang CC, Shaw SW, Huang YH, Lin YH, Lee TH. Bladder transplantation of amniotic fluid stem cell may ameliorate bladder dysfunction after focal cerebral ischemia in rat. *Stem Cells Translational Medicine* 2017; 6: 1227-36.
- Woo LL, Tanaka ST, Anumanthan G, Pope JC, Thomas JC, Adams MC, et al. Mesenchymal stem cell recruitment and improved bladder function after bladder outlet obstruction: preliminary data. *J Urol* 2011; 185: 1132-8.