

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



**AĞIR KAFA TRAVMALARINDA MEZENŞİMAL KÖK HÜCRE  
UYGULAMASININ KLİNİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Proje No: TSA-12-4160**

**NORMAL ARAŞTIRMA PROJESİ**

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**  
Prof. Dr. Aynur Karayol Akın  
Anesteziyoloji ve ReanimasyonAD.

Nisan 2013

KAYSERİ

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....             | i   |
| ÖZET.....                 | ii  |
| ABSTRACT.....             | iii |
| 1. GİRİŞ.....             | 1   |
| 2. MATERYAL VE METOD..... | 2   |
| 3. BULGULAR.....          | 3   |
| 4. TARTIŞMA.....          | 4   |
| 5. KAYNAKLAR.....         | 5   |



## **TEŞEKKÜR**

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

## AĞIR KAFA TRAVMALARINDA MEZENŞİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMASININ KLİNİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Travmatik beyin hasarı, beyine harici mekanik kuvvet uygulanması sonucu nondegenerative, akiz bir durumdur. Bu çalışmada primer amacımız; Ağır Kafa Travmalarında Mezenşimal Kök Hücre Uygulamasının Klinik iyileşmeye etkisini araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmamızda ağır kafa travmalı Glasgow Koma skoru 7 puanın altında olan hastalarda kemik iliğinden veya yağ dokusundan elde edilen mezenşimal kök hücreleri çoğaltarak anjiyografi işlemi esnasında her iki karotis ve vertebral arterlerden infüzyonla verip hastadaki klinik düzelmeleri 1 vakalık bir ön çalışmayla gözlemledik.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uyan ilk hastamızın mezenşimal kök hücre uygulamasından önceki Glasgow Coma Skorları, Ranchos Los Amigos Scale of Cognitive Functioning ve Simplified Motor Skorları ile kök hücre uygulamasından sonraki skorları arasında fark yoktu. Olumlu veya olumsuz yönde hiçbir değişiklik gözlenmedi.

**Sonuç:** Sonuç olarak bizim çalışmaya dahil etmek istediğimiz gruptaki hastalarda kök hücre uygulamasının olumlu etki göstermemesi ve sadece 3 uygulama için izin alınabildiğinden dolayı çalışmayı durdurmaya karar verdik.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır kafa travması, Glasgow koma skoru, Mezenkimal kök hücre

## **RESEARCHING CLINICAL EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELL APPLICATION IN SEVERE HEAD TRAUMA**

**OBJECT:** Traumatic brain injury is nondegenerative and acquired pathology that is developed by external mechanic force to the brain.in this study our primer purpose is researching how mesenchymal stem cell application affects clinical recovery in severe head trauma.

**PATIENTS AND METHODS:** For this study after getting ethical committee approval,mesenchymal stem cells of patients with severe head injury and GKS under 7points ,that is obtained from adipose tissue were reproduced and during the angiography these cells were given into bilateral carotis and vertebral arteries.We observed clinical recovery on 1 patient as a pre study.

**FINDINGS:** In the first patient that is eligible for our study there was no difference about GKS (measured according to Ranchos Los Amigos Scale of Cognitive Functioning and Simplified Motor Scores) between after or before applying the stem cells. We didn't observed any positive or negative change finally.

**CONCLUSION:** Finally we decided to stop the study due to the fact that we suppose applying stem cell couldn't show positive effect on the patients that we want to include to the study.

**KEY WORDS:** Glasgow coma score, Mesenchymal stem cell, Severe head injury

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Travmatik beyin hasarı, beyine harici mekanik kuvvet uygulanması sonucu nondegenerative, akiz bir durumdur. Travma sonucu bilinc düzeyinde kötüleşme ve bozulma gerçekleşir. Beraberinde fiziksel ve psikososyal fonksiyonlarda, travmanın şiddetine bağlı olarak sürekli veya geçici bozukluklar oluşur (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölümlerin %40'ı travmaya bağlı oluşmaktadır. Yıllık 200.000 hasta bu nedenle hastanede yatmakta, 1.74 milyon kişi ise hastaneye başvurmaktadır. Bu hastaların yıllık finansman maliyeti 4 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir. Bu tahmin, sürekli ayaktan ve rehabilitasyon hizmetleri gibi hastanın potansiyel gelir ve akraba kaybı, akut bakım maliyeti ve diğer sağlık giderlerini içerir (2).

Biyolojik canlılar vücutlarında oluşan hasarı onarabilme kapasitesine sahiptir. Ancak bu onarım kapasitesi her canlıdan canlıya ve bireyden bireye değişmektedir. Bu onarım yeteneği vücudumuzda bulunan kök hücreler sayesinde olabilmektedir. Oluşan hasarlar tam olarak düzeltilebileceği gibi kısmî fonksiyonel iyileşmeler şeklinde de olabilir. Vücudumuzda her dokuda belirli oranda yedek hücreler mevcuttur.

Ve bunların ihtiyaç halinde kaybedilen hücrelerin fonksiyonunu üstlenebildikleri gösterilmiştir. Bu hücrelere kök hücre adı verilmektedir. Dokulardaki bu kök hücreler sınırlı sayıda mevcuttur. Bu hücreler azaldıklarında kemik iliği tarafından replase edilmektedir. Kök hücreler sınıflandırıldığı zaman; Embriyonal, mezenşimal, göbek kordon kanı hücreleri, hemopoetik kök hücre olarak sınıflanmaktadır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki bu hücreler olgun haldeki nöron, kas, kemik, deri vb.. gibi hücrelere dönüşebilmektedir. Bu hücrelerin dönüşüm kapasitesine plastisite adı verilir. Plastisitesi en yüksek hücre embriyonal kök hücredir. Bütün biyolojik canlılar başlangıçta tek bir hücreden gelişir. Bütün dokular bu embriyonal kök hücreden oluşur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki erişkin somatik hücreler de uygun şekilde uyarıldıklarında kök hücreye dönüşebilmektedir (3).

Bu çalışmada primer amaçız Ağır Kafa Travmalarında Mezenşimal Kök Hücre Uygulamasının Klinik iyileşmeye etkisini araştırmaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmamızda ağır kafa travmalı Glasgow Koma Skoru 7 puanın altında olan hastalarda kemik iliğinden veya yağ dokusundan elde edilen mezenşimal kök hücreleri çoğaltarak anjiyografi işlemi esnasında her iki karotis ve vertebral arterlerden infüzyonla verip hastadaki klinik düzelmeleri 1 vakalık bir ön çalışmayla gözlemledik.

Kök hücre enjeksiyonunu anjio ile vermekteki temel amacımız intravenöz uygulamalarda akciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle % 4 lük hücrenin akciğerde tutularak kaybını engellemek ve beyine daha yüksek oranda kök hücre ulaşmasını sağlamaktır.

Çalışma kök hücre nakli isteyen hasta yakınlarının hastaları üzerinde uygulandı. Kök hücre elde edilmesinin maliyeti hasta yakınları tarafından karşılandı.

Kök hücre naklinin olası komplikasyonları ve kök hücre naklinin hastalarda tümöral oluşumlara neden olabileceği hakkında hasta yakınları bilgilendirildi.

**Hasta Seçimi:** Travma tarihinden itibaren ilk birinci ayından altıncı ayna kadar süre geçen Glasgow Coma Score 7 puanın altında olan, ailesinden kök hücre nakli isteyen hastalardan seçildi.

### **İşlem öncesinde hastaların;**

Glasgow Coma Skorları Ranchos Los Amigos Scale of Cognitive Functioning Simplified Motor Scorlar değerlendirildi, işlem sonrası 1., 3. ve 6. aylarındaki değerlendirmeleriyle karşılaştırıldı..

İşlem öncesi CBC, Biyokimya, ventilatör parametreleri, işlem öncesi ve sonrası 1.,3. ve 6., aylarında değerlendirilip karşılaştırıldı.

İşlem öncesi hastanın beyin MR'larındaki hasarlı beyin bölgeleri 1., 3. ve 6. aylarda çekilen MR görüntüleriyle kıyaslandı.



### 3. BULGULAR:

Çalışma kriterlerine uyan ilk hastamızın mezenşimal kök hücre uygulamasından önceki Glasgow Koma Skorları, Ranchos Los Amigos Scale of Cognitive Functioning ve Simplified Motor Skorları ile kök hücre uygulamasından sonraki skorları arasında fark yoktu. Olumlu veya olumsuz yönde hiçbir değişiklik gözlenmedi.

Mezenşimal kök hücre uygulamasından önceki MRI bulguları (İntrakranial yapılarda subratentorial ve infratentorial düzeyde yaygın distorsiyon ve patolojik sinyal değişiklikleri izlenmektedir. Normal anatomik görünümle tamami ile bozulmuştur. Serebellumda yaygın T2A hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmektedir. Beyin sapı sola doğru devye olup anatomik yapıların ayrımı beyin sapında kaybolmuştur ve yaygın olarak T2A hiperintens görünümündedir. Her iki serebral hemisferde beyaz cevherde ağırlıklı olmak üzere yaygın T2A hiperintens sinyal değişikliği izlenmiştir. Serebral hemisferler orta hattan sola doğru ~25 mm yer değiştirmiştir.

Her iki lateral ventrikül komprese görünümündedir. Bazal ganglionlar ve talamusun ayrımı tamamen kaybolmuştur. Sol frontal lob komşuluğunda en kalın yerinde 5 mm e ulaşan subdural kanama ile uyumlu görünüm mevcuttur. Sol frontal kemikte defektif görünüm ve bu alandan dışarıya doğru uzanım gösteren nöronal dokuya ait görünüm izlenmektedir. Difüzyon MR incelemede nöronal dokularda yaygın iskemiyi gösteren difüzyon kısıtlanması ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlenmektedir. Sonuç: İntrakranial yapılarda yaygın ve şiddetli hasar, herniasyon mevcut) ile uygulama sonrasında yapılan MRI değerlendirmesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca işlem öncesi ve işlemden sonra uygulanan EEG bulguları da benzer olup hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.

#### 4. TARTIŞMA

Tian C nin (4) 97 hasta üzerinde yaptığı bir klinik çalışmada (24 hastada kalıcı bitkisel durum, 73 hasta motor kayıp mevcut) kemik iliğinden elde ettikleri kök hücreleri lomber ponksiyonla hastaya uygulamışlar ve hastalarda klinik iyileşme gördüklerini bildirmişlerdir.

Tu Y nin (2) hayvanlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada umbilikal kord kanından elde edilen mezenşimal kök hücrelerin ağır kafa travmasında hipotermiyle birlikte uygulanmasının hücre sağ kalımı, motor ve kognitif fonksiyonlarda belirgin iyileşmeye neden olduğunu bildirilmiştir.

Grigorian AS (3) ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada 1 ve 6 haftalık ratlarda ciddi travmatik beyin yaralanması sonrası beyinde nöron sağkalımı üzerine mezenkimal kök hücre naklinin etkilerini incelenmişler. Mezenşimal kök hücrelerin intraserebral ve sistemik transplantasyon sonrası travmatik kavite ve amigdaloid çekirdeklerin marjinal bölgede kontralateral hemisferde piriform korteksdeki nöronal hayatta kalımı artırdığı tespit edilmiştir. Mezenşimal kök hücrelerin İntraserebral nakliyle travmatik boşluğun sınır bölgesinde skar Astroglial bileşeninin içeriğini arttırdığını bildirmişlerdir. 2002 yılında Lu D. (4) ve arkadaşları yapılan bir çalışmada travmatik beyin hasarı oluşturulduktan 24 saat sonra hayvanlara kuyruk veninden uygulanan insan kord kanının özellikle motor ve nörolojik hasarı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalttığı gösterilmiştir. Bu hücrelerin beyin dokusunda hasarlı bölgelere yerleştiği nöron (NeuN ve MAP-2) ve astrosit (GFAP) belirteçlerin ekspresyonu ile gösterilmiştir

Bizim hastamıza; genel anestezi altında sağ femoral arterden selektif olarak giriş yapıldıktan sonra alınan grafilerde arkus aorta ve arkus aortadan çıkan ana vasküler yapıların doluşları normal olarak değerlendirildi. Her iki internal karotid arter ve her iki vertebral arter selektif olarak kateterize edildikten sonra daha önce hazırlanmış olan kök hücre solüsyonları yavaş enjeksiyon şeklinde infüzyon işlemi gerçekleştirildi. İşlem komplikasyonsuz olarak sonlandırıldı. Fakat yapılan değerlendirmeler sonucunda olumlu veya olumsuz herhangi bir gelişme gözlenmedi.

Sonuç olarak bizim çalışmaya dahil etmek istediğimiz gruptaki hastalarda kök hücre uygulamasının olumlu etki gösteremeyeceğini düşündüğümüzden dolayı çalışmayı durdurmaya karar verdik.

## 5.KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Berre J. Primer on medical management of severe brain injury. Crit Care Med 2005; 33:1392-9
2. ES Fu, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma.Current Opin Anesth 2005;18:181-87
3. Higuera GA, van Boxtel A, van Blitterswijk CA, Moroni L. The physics of tissue formation with mesenchymal stem cells. Trends Biotechnol. 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]
4. Tian C, Wang X, Wang X, Wang L, Wang X, Wu S, Wan Z. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Subacute Stage of Traumatic Brain Injury by Lumbar Puncture. Exp Clin Transplant. 2012 Aug 11. doi: 10.6002/ect.2012.0053.
5. Tu Y, Chen C, Sun HT, Cheng SX, Liu XZ, Qu Y, Li XH, Zhang S. Combination of temperature-sensitive stem cells and mild hypothermia: a new potential therapy for severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2012 Sep 20;29(14):2393-403. Epub 2012 Jul 13.
6. Grigorian AS, Gilerovich EG, Pavlichenko NN, Kruglyakov PV, Sokolova IB, Polyntsev DG. Effect of transplantation of mesenchymal stem cells on neuronal survival and formation of a glial scar in the brain of rats with severe traumatic brain injury. Bull Exp Biol Med. 2011 Feb;150(4):551-5.
7. Lu D., Sanberg PR., Mahmood A., Li Y., Wang L., Sanchez-Ramos J., Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. Cell Transplant 2002,11(3):275-81