Endoüroloji Bülteni 2013;6:102-104
DOI: 10.5350/ENDO2013060207

Stres Üriner İnkontinans için Otolog Kas Kökenli Hücre Tedavisi: Prospektif, Değişken Dozlu Bir Çalışma

Carl LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M, Chancellor MB.
Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. J Urol Şubat 2013.

Üriner inkontinans kadınların yaklaşık %25-%45'ini etkilemektedir. Herhangi bir efor esnasında istemsiz olarak idrar kaçırma olarak tanımlanan stres üriner inkontinans (SÜİ), üriner inkontinansların en sık görülen tipidir ve yeterli anatomik desteğin kaybı (örn; pelvik taban zayıflığı veya mesane boynunun hipermobilitesi) ve/veya sfinkter disfonksiyonundan kaynaklanır. Davranışsal tedavilere cevap vermeyen SÜİ'lı hastalar için girişimsel tedaviler gerekebilir. Transvajinal (gerilimsiz) vajinal teyp (TVT) ve transobturator teyp prosedürleri, SÜİ tedavisi için uygulanan cerrahi işlemlerin en yaygın olanlarıdır. Bu prosedürlere ait %84 ile %92 arasında değişen uzun dönem kür oranları bildirilmişse de, işleme bağlı çok çeşitli komplikasyonlar da mevcuttur. Üretral enjeksiyon ajanları ise, daha az invaziv bir tedavi alternatifi olmasına rağmen uzun dönemde etkinliklerini devam ettirememektedirler.

Sfinkter fonksiyonlarının artırılmasının SÜİ'lı hastalarda yarar sağlayabileceğinin anlaşılmasından sonra, otolog kas hücre transferi potansiyel bir tedavi olarak araştırılmıştır. Otolog kas hücreleri iskelet kası biyopsilerinden izole edilip, ex-vivo genişletilmekte ve uretral sfinkter içerisine enjekte edilmektedir.

Bu makalede, primer semptoma sahip SÜİ'lı 38 kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. Her hastaya lokal anestezi altında kuadriseps femoris iğne biyopsisi uygulanmıştır. Biyopsi dokusu, tercihli ayrıştırma için özel bir metodun kullanıldığı hücre işlem merkezine gönderilmiştir (Cook MyoSite Incorporated. Pittsburgh, Pennsylvania). Miyojenik hücre içeriği ile zenginleştirilmiş otolog kas kökenli hücreler (OKKH) ürünü dondurulmuş halde hazırlanmıştır. NaCl (%0.9) ile dilüe edilen OKKH ürünü, sistoskop kullanılarak periüretral yaklaşımla eksternal üretral sfinkterin en az 2 bölgesine enjekte edilmiştir.

Faz 1'de 20 hasta 1, 2, 4, 8 veya $16x10^6$ dozunda OKKH alan 5 eşit gruba randomize edilmiştir. Faz 2'de 9 hasta 32, 64 veya $128x10^6$ dozunda OKKH alan 3 eşit gruba ayrılmıştır. Faz 3'de ise 9 hasta (her grupta 3 hasta) 16, 32 veya $64x10^6$ dozunda OKKH ile tedavi edilmiştir. Faz 1'de hem doktorlar hem hastalar, Faz 2 ve 3'de ise sadece hastalar doz dağılımından habersizlerdi. 3 aylık takip sonrasında isteyen hastalara aynı dozda ikinci OKKH tedavisi uygulanmıştır.

On sekiz aylık takip sonucunda, 2 kez OKKH tedavisi uygulanan düşük ($\leq 16x10^6$) ve yüksek ($\geq 32x10^6$) doz gruplarında ortalama ped ağırlıklarında (düşük doz 15.5±7.7'ye 12.8±5.9 gm ve yüksek doz 15.7±5.5'e 2.0±1.0 gm, $p<0.01$) ve ortalama stres kaçırma sıklığında (düşük doz 7.0±1.3'e 2.9±0.7 kaçırma ve yüksek doz 3.9±0.9'a 0.4±0.2 kaçırma, $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Ayrıca düşük doz grubunun %61.5'inde ve yüksek doz grubunun %88.9'unda başlangıca kıyasla ped ağırlığında %50 veya üzerinde bir azalma gözlenmiştir ve 18. ayda düşük doz grubunun %53.3'ü ve yüksek doz grubunun %77.8'i stres kaçırmalarda %50 veya üzerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Yine bu tedavi, negatif ped testli hasta sayısını anlamlı derecede artırmıştır. Bu sonuçlar tedavi etkisinin doz bağımlı olabileceğini de ortaya koymaktadır. Hastaların hayat kalitesinde de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Sadece bir kez OKKH tedavisi uygulanan 4 hastada (her doz grubunda 2 hasta) 12. ay sonunda pet ağırlığı ve stres kaçırma sıklığında %50 veya üzerinde bir azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak OKKH'nın değişen dozlarda intrasfinkterik enjeksiyonunun, SÜİ'lı hastaların tedavisinde güvenilir olduğu bu çalışma ile bir kez daha gösterilmiştir. Bu çalışma, daha fazla sayıda hasta ve daha yüksek dozda kök hücre transferi ile literatürde yer alan çalışmaları bir adım öne taşımaktadır. Potansiyel olarak

doza bağlı olarak etkinin arttığı ve $32x10^6$'dan daha fazla OKKH nakli ile başarı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca veriler OKKH tedavisinin SÜI semptomlarını hafifletebileceğini ve yaşam kalitesinin artırabileceğini de ortaya koymaktadır.

Çevirmenlerin Yorumu

Hem erkek, hem de kadınlarda üriner kontinansı sağlayan en önemli yapı uretra etrafını çepeçevre saran çizgili kas yapıdaki rabdosfinkterdir. Sfinkterik ünite ya da bu üniteyi destekleyen çevre dokuların işlev bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan stres inkontinansta, son yıllarda kök hücre tedavileri artan bir ilgi görmeye başlamıştır. Otolog doku kaynaklı kök hücrelerin nakledildikleri dokuda yerleşme, çoğalma ve hem düz hem de çizgili kas yapı gibi işlev görme özellikleri sonucu stres inkontinans tedavisi farklı bir boyut kazanmıştır (1).

Otolog kas kökenli kök hücre (OKKH) tedavisi stres inkontinans tedavisinde ilk kez 2007'de kullanılmış, takip eden yıllarda da insanlarda OKKH uygulanabirliği (fizibilite) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (2). Yazarlar bu çalışmada; OKKH tedavisinin stres inkontinansta uygulanabilirliği ile ilgili daha geniş serili bir grupta, farklı ve daha yüksek sayıda kök hücre transferinin etkinliğini ve güvenirliğini araştırmışlardır.

Kök hücre nakilleri için kemik iliği en yaygın otolog multipotent kök hücre kaynağıdır. Ancak işlem invazif ve ağrılı olup anestezi gerektirmektedir. Ayrıca, alınan örnek zaman zaman yetersiz olabilir. Bunun dışında; kök hücre transferi için embriyonel kökenli doku kullanımı da söz konusudur. Ancak, embriyonel transferlerde etik ve yasal sorunlar kullanımı sınırlamaktadır. Öte yandan, kas kökenli ya da yağ dokusu kökenli kök hücreler fazla miktarda dokudan çıkarılabilir, yeni tekniklerle işlemden geçirilerek yaşam süreleri iyileştirilerek transfere uygun hale getirilebilirler. In vitro OKKH'lerin izolasyonunda en önemli dezavantaj, bu hücreleri belirlemek için özel "marker" proteinlere ihtiyaç duyulmasıdır. Ancak, rejenerasyon potansiyellerinin çok fazla olması ve multipotent diferansiasyon göstermeleri nedeni ile kök hücre transferlerinde belirgin avantajları da bulunmaktadır. Bunun dışında, otolog kök hücre transferi immünolojik ya da alerjik reaksiyona yol açmaz. Kas kökenli bu hücreler birleşerek post-mitotik çok çekirdekli miyotüpler oluşturur ve sürekli genişlemeyi bu şekilde durdururlar. Bu da; işlem sonrası üriner obstrüksiyon riskini azaltır. Ayrıca, kas kökenli hücreler konak kas yapı tarafından innerve edilebilir; dolayısıyla uretral sfinkterik fonksiyon iyileştirilmiş olur. Stres inkontinansın kök hücre ile tedavisinde, alternatif bir diğer yöntem de; yağ dokusu kökenli kök hücrelerdir. İzole edilen yağ hücreleri adipojenik, kondrojenik, miyojenik ve osteojenik hücrelere diferansiye edilebilmişlerdir (3). Yazarlar, literatürde yer alan diğer fizibilite çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada da otolog kas kökenli hücreleri izole etmiş ve işlem sonrası transfer etmişlerdir.

Michael Chancellor ve ekibi, 2008 yılında OKKH transferi ile ilgili ilk klinik çalışma sonuçlarını yayımlamış ve %13 tam kontinans, %49 iyileşme bildirmişlerdir. Stres üriner inkontinansı olan 16 kadın hastada üst kol kasından elde edilen ve 8-10 haftalık işlem sonunda sfinkterik alana transfer edilen ortalama $6.27x10^6$ hücre sonucunda işlemin güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır. İki yıllık takip sonunda %75 (%50 kuru, %25 iyileşme) oranı ile işlem başarılı bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise $0.21\text{-}128x10^6$ hücre transferi sonrası tam kuruluk oranları %13-43, iyileşme ise %13.6-49 oranında bulunmuştur (1). Özetlenen makalede ise hem düşük hem de yüksek sayıda kök hücre transferi gerçekleştirilmiş ve $1\text{-}128x10^6$ sayıda hücre transferi ile sırası ile pet testinde %61.5 ve %88.9'luk düzelme saptanmıştır. Özetlenen bu çalışmayı literatürdeki benzerlerinden ayıran en önemli özellik daha fazla sayıda hastada daha yüksek dozlarda tedavi uygulanması, bu dozlarda güvenirlik ve etkinliğin incelenmiş olmasıdır. Ayrıca, bu çalışmada hastaların 3. aydaki kontrollerinde ikinci bir tedavi dozu alabilmeleri sağlanmış ve %84.2 hasta 2. kez OKKH transferi talep etmiştir. Onsekiz aylık takibin sonunda yüksek sayıda OKKH uygulanan hastalarda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu için tedavideki başarının doza bağlı olduğu bildirilmiştir. Yüksek dozda OKKH transferine rağmen bu çalışmada işlemin güvenilir olduğu görülmektedir. Ayrıca, bu çalışmada doza bağlı bir etki olduğu dikkat çekmektedir. OKKH transferi işleminde $32x10^6$ sayıda ya da daha fazla hücre transferi ile daha yüksek başarı elde edildiği gösterilmiştir.

Teknolojik olarak önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen stres inkontinans tedavisinde kök hücre tedavisi hala emekleme dönemindedir. Kök hücre tedavilerinde kültür tekniklerinin iyileştirilmesi, hücre canlılığı, hücrelerin birleşme yetenekleri gibi önemli avantajlar sağlansa da uretral sfinkterik alana hassas derinlikte enjeksiyon yapılamaması, enjeksiyon uygulanan hastalardaki rezerv doku, östrojene maruz kalma ve standart tedavi protokolleri henüz mevcut değildir. OKKH transferi sonrası stres inkontinansta iyileşme ya da tam kuruluk için 3-8 ay arasında bir süre gerekmektedir (1). Özeti yapılan bu çalışmada ise, 3 ay sonunda ikinci bir transfer yapılmış ve olası etki süresinin beklenmediği dikkat çekmektedir. Ayrıca, çalışma her ne kadar prospektif kurgulanmış olsa da; farklı dozlarda OKKH yapılabilmesi için oluşturulan bu gruplarda az sayıda hasta olması istatistiksel analizi zayıf kılmaktadır.

Otolog kök hücre transferi ile yapılan bu ve benzeri çalışmalar yalnızca kadın stres inkontinansı için değil, aynı zamanda pediatrik yaş grubu ve erkek inkontinansı için de ümit vermektedir. Bugün için kadın SÜİ tedavisinde kök hücre transferleri artan başarı oranları ve güvenli uygulama yöntemleri ile gelecek vaat etmektedir. Bu uygulamalarla elde edilecek kalıcı başarı ile gelecekte; SÜİ tedavisinin poliklinik şartlarında tedavi edilebileceği öngörülmektedir. Buna göre; SÜİ'lı kadın ya da erkek hastaya ilk poliklinik ziyaretinde kas biyopsisi uygulanacak. Bu örnekler laboratuvara transfer edilerek birkaç hafta içerisinde çoğaltılacak ve hastanın ikinci ziyaretinde lokal anestezi ile bu otolog kök hücreler üretral sfinkter bölgesine transfer edileceklerdir. Özeti yapılan bu makale bu yönde yapılan nadir sayıdaki fizibilite çalışmalarından biri olarak bu öngörüyü desteklemektedir.

Çeviri:
Dr. Fatih Fırdolaş, Dr. Rahmi Onur
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kaynaklar

1. Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocha D, Piwowar M, et al. Autologous muscle-derived cells fort he treatmen of female stress urinary incontinence: A 2-year follow-up of a Polish investigation. Neurourol Urodyn. 2013 Apr 19. doi: 10.1002/nau.22404.
2 Carr LK, Steele D, Steele S, 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;19:881–883.
3 Nikolavasky D, Stangel-Wojcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. Semin Reprod Med 2011;29:61-70.