

Sfinkterik Yetmezlikte Otolog Kas Hücresi Kullanımı

Ahmet KARAKEÇİ, Fatih Ahmet ATEŞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

Özet

SÜİ'nin altta yatan fizyopatolojisini tersine çevirmeyi amaçlayan otolog kök hücrelerin kullanımı, idrar sfinkterinin anatomisini ve işlevselliğini restore etmek ve nöropraksiyi onarmak için umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte erken dönem kür oranlarının düşük, nüks oranlarının yüksek olması ve uzun dönem sonuçları ile ilgili sağlam kanıtlar bulunmaması yöntemin sınırlayıcı yönleri olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sfinkter, Otolog, inkontinans.

GİRİŞ

Uluslararası kontinans derneği tarafından efor, egzersiz sonucu meydana gelen istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanan stres üriner inkontinansın (SÜİ) dünya genelinde yaklaşık 200 milyon erkek ve kadını etkilediği tahmin edilmektedir (1). SÜİ'nin patofizyolojisi için altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olup; eksternal ve internal üriner sfinkterin, somatik ve otonom sinirlerin, fasyal yapıların, üretral mukoza ve submukozanın intakt olması, idrar kontinans mekanizmasının temelini oluşturur (2). SÜİ tedavisinde en sık kullanılan tedavi stratejisi olan sentetik veya otolog

midüretal sling yöntemi kısa ve orta vadede oldukça etkilidirler ve uzun vadede de etkinliklerini gösteren kanıtlarda artış söz konusudur (3). Bununla birlikte midüretal slingler, kasık ağrısı (transobturator), mesane perforasyonu (retropubik) ve postoperatif işeme disfonksiyonu gibi olumsuz olaylarla da yakından ilişkilidirler (4, 5). Mevcut tedavilerin eksiklikleri veya olası komplikasyonları, hastalar için dayanıklı, yeni ve güvenli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik arayışlara yol açmıştır.

Son yıllarda, hastalığın ilerlemesini durdurmaya ve SÜİ'nin altta yatan fizyopatolojisini tersine çevirmeyi amaçlayan otolog kök hücrelerin kullanımı, idrar sfink-

terinin anatomisini ve işlevselliğini restore etmek ve nöropraksiyi onarmak için umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır (6). SÜİ ile ilgili olarak, çalışmalarda yaygın olarak yağ dokusu, iskelet kası, trombositler ve kemik iliği mezenkimal stromal hücrelerden izole edilmiş yetişkin kök hücreleri kullanılmıştır (6, 7).

Üretral sfinkter fonksiyonunun yetişkin otolog kas türevi kök hücrelerle iyileştirilmesi şu anda en olgun potansiyel terapötik seçenek olarak durmaktadır. Bu hücrelerin üretral sfinkter kompleksinin hasarlı kısımlarına implantasyonu, kas ve sinir rejenerasyonu indüksiyonu yoluyla fonksiyonunun geri kazanılmasını sağladığı, sfinkter kompleksine doğrudan dahil olma, kemokin, büyüme faktörlerinin salgılanması ve bitişik dokularda meydana gelen parakrin etkiler en çok üzerinde durulan etki mekanizmalarıdır (8, 9). Sfinkter kompleksinin rejenerasyonu hayvan modellerinde başarı ile gösterilmiş olup devam eden randomize faz III çalışmalarında klinik etkililik ve güvenilirlikle ilgili kanıtlar araştırılmaya devam etmektedir (9). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda hacim arttırıcı maddelerin aksine, otolog kas hücre türevi kök hücre implantasyonu, kollajen implantlara kıyasla daha fazla dayanıklılık gösterdiği belirtilmiştir (10).

Benzer şekilde sfinkterik enjeksiyon sonrası bu öncü hücrelerin nörorejenasyon yolu ile hasarlı çizgili kas hücresinde kaçırma noktası basınçlarını arttırdığı ürodinamik gözlemlerle ortaya konmuştur (11). Erişkin otolog kas türevi hücreler yöntemi insanlarda ilk kez sekiz gönüllü hasta üzerinde pilot çalışma ile uygulanmıştır (12). Adı geçen çalışmanın temel amacı yöntemin güvenilirliğini test etmek olsa da ortalama 17 aylık takipler sonucunda beş hastada düzelleme, bir hastada ise tam kuruluk elde edilmiştir. Etkinliğin ortaya çıkmasının ortalama 3-8 ay sürdüğü bildirilen çalışmada biyopsi ve enjeksiyon dahil olmak üzere herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Genel olarak bu ilk çalışma, uygulanan yöntem konusunda oldukça cesaret verici olmuş olup otolog kas öncü hücrelerinin intrasfinkterik enjeksiyonunun kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu ve istenen klinik etkinliği ortaya çıkardığı öne sürülmüştür. Bu çalışmadan hemen sonra 38 kadın hastanın dahil edildiği randomize vaka serisinde hastalara daha önceki pilot çalışmaya göre 6 kata kadar daha yüksek dozda ve isteyen hastalara da 3 aylık takiplerden sonra aynı dozdan ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. On sekiz ayın sonunda çalışmayı tamamlayan 33 kadın değerlendirildiğinde hastaların % 88.9'unda, ped ağırlığında % 50 veya daha fazla azal-

ma ve günlük strese bağlı idrar kaçırma sayısında % 77.8 azalma bildirmiştir. Çalışma ile ilgili bildirilen tek olumsuz durum enjeksiyon bölgesindeki rahatsızlık ve morarma olmuştur (13). Otolog kas türevi hücrelerin yüksek dozlarda kullanımının etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise son 6 ay içinde klasik tedavilere yanıt vermeyen 72 SÜİ hastasına Vastus lateralis kasından biyopsi ile elde edilmiş sırası ile 10 (n = 16), 50 (n = 16), 100 (n = 24) veya 200×10^6 (n = 24) hücre intrasfinkterik olarak enjekte edilmiştir (14). Çalışmanın güvenilirliği olası yan etkilerin insidansı ve şiddeti ile değerlendirilirken, etkinlik 3 günlük işeme çizelgesindeki değişiklikler, 24 saatlik ped testleri ve UDI-6 ve IIQ-7 yaşam kalitesi ölçümleri ile ölçülmüştür. On iki aylık takipler sonucunda işlem sonucunda herhangi bir yan etki bildirilmemişken düşük doz gruplarına kıyasla, 100 ve 200×10^6 doz grupları strese bağlı idrar kaçırma oranlarında ve ped ağırlığında % 50 den fazla azalma bildirilmiştir.

2016 yılında Pokryczynska ve arkadaşlarının periüretal otolog kas hücre türevi enjeksiyonu yapılan SÜİ'li 320 kadın hastayı içeren meta analizde, on iki aylık takipte bildirilen objektif iyileşme ve nüks oranları sırasıyla % 20-40 ve % 50-70 olarak bildirilirken çalışma boyunca önemli bir yan etkinin olmadığı iddia edilmiştir (15).

Jankowski ve arkadaşlarının çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmasında otolog kas türevi hücrelerinin etkinliğini belirlemek için hastalar enjeksiyon yapılanlar ve yapılmayanlar ile bir enjeksiyon yapılanlar ve 2 enjeksiyon yapılanlar olacak şekilde gruplandırılmışlardır (16). Lokal anestezi altında vastus lateralis kasından alınan öncü hücreler, enjeksiyonun dış üretral sfinkterde çevresel olarak birikmesine izin veren özel olarak tasarlanmış bir transüretal çoklu enjeksiyon iğnesinin yardımı ile uygulanıp çalışmanın sonucunda enjeksiyon uygulanan hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmezken bu çalışmanın önemli sınırlaması, yüksek plasebo cevap oranı olmuştur. İsmail ve arkadaşlarının prospektif randomize kontrollü çalışmasında başlangıçtaki üretral uzunluğun ve eksternal sfinkter hacminin otolog kas türevi hücrelerinin etkinliği üzerinde belirleyici olduğu iddia edilmiştir (17).

Wojcikiewicz ve ark. tarafından SÜİ olan 16 kadından oluşan kohort çalışmada tek bir tedaviden 2 yıl sonra % 75 başarı oranı ve % 50 iyileşme oranı bildirmişlerdir (18). Hastaların yarısında tam kuruluk sağlanırken 4 hastada günlük ped sayısında azalmayla birlikte valsavayla devam eden inkontinans, geri

kalan 4 hastada ise iyileşme belirtilmemiştir. Sebe ve arkadaşları, skar dokulu, fikse üretral olan ve daha önce cerrahi tedavide başarısız olan ciddi SÜİ'li hastalarda transüretral otolog kas hücre türevi enjeksiyonu kullandıkları çalışmada, birinci yılın sonunda 12 hastanın 3'ünde tam kuruluk saptanırken, hastaların çoğunluğunda objektif iyileşme, yarısında ise yaşam kalite skorlarında düzelme olmadığını iddia edilmiş, 6 yıllık takipten sonra ise, "kuru" gruptaki hastaların 2'si kuru kalırken, kısmi iyileşme gösteren hastaların çoğunda gerileme saptanmıştır (19, 20).

Sfinkter işlevselliğini yeniden sağlamak için otolog kas türevi hücre enjeksiyonuna yönelik ilk veriler büyük bir heyecan oluştursa da mevcut tedavinin uzun dönem etkinliği ile ilgili sağlam kanıtlar bulunmamaktadır (3). Her ne kadar işlem ile ilgili yan etki çok nadir olup malign dönüşüm açıklanmamış olsa da günümüze kadar işlem ile ilgili elde edilen veriler çalışmanın maliyetini destekleyecek kadar iyi değildir. Benzer şekilde akut bir yaralanma modelinin aksine, kronik bir yaralanmada hücre tedavisinin yanıtının zayıf olduğu ortaya çıkmıştır (21).

KAYNAKLAR

1. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006; 367: 57-67.
2. Kayigil O, Iftikhar Ahmed S, Metin A. The coexistence of intrinsic sphincter deficiency with type II stress incontinence. *J Urol* 1999; 162: 1365-1366.
3. Zambon JP, Williams KJ, Bennington J, Badlani GH. Applicability of regenerative medicine and tissue engineering for the treatment of stress urinary incontinence in female patients. *Neurourol Urodyn* 2019; 38 Suppl 4: S76-S83.
4. Fusco F, Abdel-Fattah M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Walzregny D, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions. Pubovaginal slings and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2017; 72: 567-591.
5. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006375.
6. Vinarov A, Atala A, Yoo J, Slusarenco R, Zhumataev M, Zhito A, et al. Cell therapy for stress urinary incontinence: present-day frontiers. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: e1108-e21.
7. Hwang K, Lewis S, Lamb DJ. Stem cell research: implications for urology. *AUA Update Series* 2010; 29: 77-84.
8. Kaufman MR. Contemporary application of autologous muscle-derived cells for urinary sphincter regeneration. *World J Urol* 2020; 38: 2095-2099.
9. Williams JK, Dean A, Badlani G, Andersson KE. Regenerative medicine therapies for stress urinary incontinence. *J Urol* 2016; 196: 1619-1626.
10. Yokoyama T, Yoshimura N, Dhir R, Qu Z, Fraser MO, Kumon H, et al. Persistence and survival of autologous muscle derived cells versus bovine collagen as potential treatment of stress urinary incontinence. *J Urol* 2001; 165: 271-6.
12. 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.
13. Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M et al. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol* 2013; 189: 595-601.
14. Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, Robert M, Kaufman MR, Sirls LT, et al. Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2014; 192 :469-476.
15. Pokrywczynska M, Adamowicz J, Czapiewska M, et al. Targeted therapy for stress urinary incontinence: a systematic review based on clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16:233-242.
16. Jankowski RJ, Tu LM, Carlson C, Robert M, Carlson K, Quinlan D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of autologous muscle derived cells in female subjects with stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 2153-2165.
17. Ismail S, Morin M, Tu LM. Assessment of the effects of autologous muscle-derived cell injections on urethral sphincter morphometry using 3D/4D ultrasound. *World J Urol* 2020; doi: 10.1007/s00345-020-03076-4. Epub ahead of print).
18. Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocha D, Piwowar M, Jach R, Uhl T, Basta A, et al. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: a 2-year follow-up of a Polish investigation. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 324-330.
19. Sebe P, Doucet C, Cornu JN, Ciofu C, Costa P, de Medina SG, et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 183-189.
20. Cornu JN, Lizee D, Pinset C, Haab F. Long-term follow-up after regenerative therapy of the urethral sphincter for female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2014; 65: 256-258.
21. Badra S, Andersson KE, Dean A, Mourad S, Williams JK. Long-term structural and functional effects of autologous muscle precursor cell therapy in a nonhuman primate model of urinary sphincter deficiency. *J Urol* 2013; 190: 1938-1945.