

# Dermatolojide rejeneratif tedavilerin kullanımı

## Use of regenerative treatments in dermatology

Banu Taşkın, Zahide Eriş Eken, Sibel Alper

*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### ÖZ

Son yıllarda rejeneratif tedaviler ile ilgili çalışmalarının sayısı büyük bir hızla artmaktadır. Bu tedavilerin Dermatoloji alanında kullanımları da dikkat çekici hale gelmiştir. Bu uygulamalar yara iyileşmesi, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar yanında kozmetik dalında da kullanılmaktadır. Bu baş döndürücü çalışmalar gelecekte birçok hastalıkta klasik kabul ettiğimiz tedavi yaklaşımlarının değişeceğinin sinyalini vermektedir. Bu yazıda Dermatoloji alanında rejeneratif tedavilerin kullanımından bahsedilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Dermatoloji; rejeneratif; tedavi.

### ABSTRACT

The number of studies on regenerative therapies has increased recently. Dermatological applications of such therapies have been quite interesting. Such applications include wound healing, auto-immune and inflammatory diseases as well as implementations in cosmetology. These outstanding studies signal that classical treatment approaches in many diseases are about to change. This article is about regenerative therapy applications in Dermatology.

**Keywords:** Dermatology; regenerative; therapy.

Dermatoloji kök hücre biyolojisi ve hücrel tedaviler için ön sırada yer alan dallardan biridir. Günümüzde mezenkimal kök hücre (MKH) uygulamaları doku tamiri ve immünomodülatuar özelliklerinden dolayı Graft versus host hastalığı (GVHH) gibi enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Bunun yanında yara iyileşmesi ve derinin bazı herediter hastalıklarında da etkili bulunmuştur. Trombositten zengin plazma (Platelet Rich Plasma; PRP) ise kişinin kendi kanından elde edilen trombosit, büyüme faktörleri, kemokin ve sitokinlerden zengin bir üründür. Dermatolojide yara iyileşmesi, alopesi, skar, anti-aging gibi pek çok alanda kullanılmaktadır.

## DERMATOLOJİDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Mezenkimal kök hücreler kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeli olan, multipotent progenitor hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler umbilikal kord, amniyon kesesi/sıvısı gibi fetal kaynaklı veya kemik iliği, yağ dokusu ve diğer dokulardan (diş kökü, deri vb.) erişkin (somatik) hücre kaynaklı olabilir.<sup>[1]</sup> Uygun ortam, büyüme faktörleri ve sitokinler ile çeşitli hücrelere dönüşebilirler.<sup>[2]</sup> Ayrıca salgıladıkları sinyal molekülleri aracılığıyla immün düzenleyici ve anti-enflamatuvar etki gösterebilirler.

Derideki yara iyileşmesi oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşmektedir.<sup>[3]</sup> Mezenkimal kök hücreler yara iyileşmesinde etkilerini enflamatuvar çevrenin düzenlenmesi, vaskülarize granülasyon matriksinin ortaya çıkmasını indükleme, keratinosit migrasyonu ve apoptozisin inhibisyonu yollarıyla göstermektedir.<sup>[4-6]</sup> Venöz ülserasyon ve diyabetik ülser olgularında kemik iliği kökenli MKH'lerin yara çapının küçülmesindeki etkinlikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[7-9]</sup>

Deri kaynaklı MKH'ler (epidermal kök hücreler) kendilerine özel bir çevre ile kıl follikülü ve epidermis içinde yer alırlar. Çalışmalarda epidermal kök hücrelerde p63, beta-integrin, keratin 15, CD44, WNT/beta-catenin, c-Myc yolağı gibi çok sayıda kök hücre belirteci ve yolağı gösterilmiştir. Bu kök hücreler epidermal homeostazis ve kıl yenilenmesinin yanında doku onarımına da katkı sağlamaktadırlar.<sup>[10]</sup> Bu etkileri nedeniyle günümüzde yaygın olarak yanık ve akut yara tedavisinde epidermal doku kültürleri kullanılmaktadır.<sup>[11]</sup>

Mezenkimal kök hücreler immünomodülatör etkileri, adoptif ve doğal immün yanıtı düzenlemelerinden dolayı enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Mezenkimal kök hücre tedavisi birçok streoide dirençli GVHH tedavisinde başarılı bulunmuştur.<sup>[12-14]</sup> Kronik GVHH hastalarındaki terapötik etkinliği ise akut GVHH kadar iyi değildir.<sup>[15]</sup> Graft versus host hastalığı profilaksisindeki kullanımları ise tartışmalıdır.<sup>[16]</sup> Çalışmalarda MKH infüzyonu ile ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Sistemik sklerozis ve sistemik lupus eritematozusta ise MKH tedavisi ile ilgili kullanımları bulunsa da geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>[17,18]</sup>

Mezenkimal kök hücrelerin herediter dermatozlar içinde Epidermolizis bülloza hastalarında etkili olabileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada yedi distrofik epidermolizis bülloza hastasında kullanılmış ve hastaların ikisi tedavi komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.<sup>[19]</sup>

Ani-aging ve alopesi de son yıllarda popüler olan kullanım alanlarıdır. Yara iyileşmesi ve cilt yenilemesi ile ilgili gelişmeler anti-aging kullanımını gündeme getirmiştir. Akne skarları akne vulgarisin yaygın görülen komplikasyonlarıdır. Lazer ile yenileme gibi etkin ancak morbiditesi yüksek birçok tedavi seçeneği vardır. Akne skarlarının tedavisinde kullanılan MKH'ler keratinosit ve fibroblastlara dönüşerek etki göstermekte ve de komplikasyonlar

açısından daha güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.<sup>[20]</sup> Yapılan bir çalışmada kemik iliği kaynaklı MKH'ler her bir akne skarına intradermal olarak uygulanmış, altı aylık takipte herhangi bir yan etkiye rastlanmaksızın belirgin düzelme sağlanmıştır. Özellikle mevcut uygulanan tedavi yöntemleriyle postenflamatuvar hiperpigmentasyon riski taşıyan hastalarda iyi bir alternatif olacağı düşünülmüştür.<sup>[20]</sup>

Mezenkimal kök hücrelerin adiposit dokudan elde edilmesinden sonra kozmetik uygulamalarda oldukça ön plana çıkmıştır. Adiposit kaynaklı MKH'ler kollajen sentezini uyarma, matriks metalloproteinaz-1 seviyesini azaltma, fibroblastları ultraviyole B'nin oksidatif stresinden koruma, dermal fibroblastların migrasyonunu uyarma gibi etkileriyle derideki kırışıklıkların giderilmesinde etki göstermektedir.<sup>[21,22]</sup> Alopesi tedavisinde de adiposit kaynaklı MKH'lerin hayvan modellerinde kıl büyümesine ve kıl çapının artmasına yönelik etkileri gösterilmiş<sup>[23,24]</sup> ve ardından insanlarda yapılan klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[25,26]</sup> Çeşitli vitaminlerin kombinasyonu ile etkinlikleri artmaktadır.<sup>[25]</sup> Ancak bu konuda da geniş olgu serili, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## DERMATOLOJİDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA KULLANIM ALANLARI

Trombositten zengin plazma çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler (ör: VEGF, PDGF, TGF-beta) ve plazma proteinleri içeren otolog biyoaktif bir üründür. Hastadan alınan 20-60 mL kanın santrifüj işleminden geçmesiyle elde edilir. Hazırlanmasında çeşitli ticari kitler kullanılır ve bu kitlerin standardizasyonu ile ilgili bir yöntem yoktur.

Diyabetik ülser ve venöz ülser gibi yaralarda keratinosit ve fibroblastların proliferasyonunun stimülasyonu, ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezi ve yeniden yapılandırılmasını sağlayarak etkili olmaktadır.<sup>[27]</sup> Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar tartışmalı sonuçlar içermektedir.<sup>[28-30]</sup> İnsanlarda yapılan randomize kontrollü bazı çalışmaların sonucu kronik ülserlerin iyileşmesini desteklediği yönündedir.<sup>[31]</sup> Ancak Cochrane veri tabanından yayımlanan bir meta-analize göre PRP'nin yara iyileşmesindeki etkinliğinin kayda değer bir kanıtı olmadığı yönündedir.<sup>[27]</sup>

Skar tedavisi alanında da PRP kullanımını düşünülmüş, beraberinde yağ dokusu transferi ve nonablative lazer ile kombinasyonunun daha etkili olabileceği

bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Striae distance ile yapılmış az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada radyofrekans tedavisi ile birlikte etkili bulunmuş,<sup>[33]</sup> bir başka çalışmada ise tek başına kullanımının mikrodermabrazyon kombinasyonundan etkili olacağı belirtilmiştir.<sup>[34]</sup>

Lazer ile cilt gençleştirme tedavilerinde PRP kombinasyonunun daha başarılı sonuçlar verdiği dair çalışmalar bildirilmiştir.<sup>[35,36]</sup> Fraksiyonel ablatif karbon dioksit lazer uygulaması sonrası topikal veya intradermal uygulamanın arasında fark olmadığı gözlenmiştir.<sup>[35]</sup>

Trombositten zengin plazmanın bazı hayvan deneylerinde otolog yağ dolgusunun kaybolma süresini yavaşlattığı gösterilmiştir.<sup>[37,38]</sup> İnsanlarda yapılan karşılaştırmalı küçük olgu serilerinde de yağ dokusunun PRP ile birlikte uygulanmasının etkinlik süresini artırdığı manyetik rezonans kontrolleriyle gösterilmiştir.<sup>[39]</sup>

Alopesiler de PRP'nin yaygın kullanım alanlarıdır. Alopesi areatada yapılan az sayıda çalışmada etkin ve güvenli bir alternatif olduğu bulunmuş ancak hastalığın kendiliğinden de iyileşebildiği de göz önüne alınarak daha geniş olgu serilerine sahip kontrollü çalışmaların gerekliliğine işaret edilmiştir.<sup>[40,41]</sup>

Androgenik alopesi yaygın görülen kronik alopesi tipidir. Etkin tedavi arayışı halen devam etmektedir. Androjenetik alopesi tedavisinde PRP kullanımıyla ilgili geniş, kontrollü çalışmalar olmasa da PRP'nin etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[42-44]</sup> Saç transplantasyonunda ise hastadan alınan follüküller ünitenin salın yerine PRP solüsyonunda inkübe edilmesinin ekilen alanda saç yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>[45]</sup>

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Kobolak J, Dinnyes A, Memic A, Khademhosseini A, Mobasheri A. Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods* 2015;15:1046-2023.
2. Rydén M, Dicker A, Götherström C, Aström G, Tammik C, Arner P, et al. Functional characterization of human mesenchymal stem cell-derived adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:391-7.
3. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:492-501.
4. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng* 2007;13:1299-312.
5. Basiouny HS, Salama NM, Maadawi ZM, Farag EA. Effect of bone marrow derived mesenchymal stem cells on healing of induced full-thickness skin wounds in albino rat. *Int J Stem Cells* 2013;6:12-25.
6. Arno AI, Amini-Nik S, Blit PH, Al-Shehab M, Belo C, Herer E, et al. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:28.
7. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Res* 2009;12:359-66.
8. Dabiri G, Heiner D, Falanga V. The emerging use of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of human chronic wounds. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:405-19.
9. Falanga V. Study of the Effectiveness of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Fibrin to Treat Chronic Wounds 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751282>.
10. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem Cells in Skin Regeneration, Wound Healing, and Their Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2015;16:25476-501.
11. Huang L, Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Indian J Plast Surg* 2012;45:229-36.
12. Introna M, Lucchini G, Dander E, Galimberti S, Rovelli A, Balduzzi A, et al. Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:375-81.
13. Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, Bittencourt H, Lewis V, Chan KW, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:229-35.
14. Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, Redondo A, Parody R, Martínez C, et al. Sequential third-party mesenchymal stromal cell therapy for refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1580-5.
15. Zhou H, Guo M, Bian C, Sun Z, Yang Z, Zeng Y, et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem

- cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:403-12.
16. Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, Lu ZS, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1732-40.
  17. Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:604-10.
  18. Munir H, McGettrick HM. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Autoimmune Disease: Risks and Rewards. *Stem Cells Dev* 2015;24:2091-100.
  19. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010;363:629-39.
  20. Ibrahim ZA, Elatawy RA, Ghaly NR, Abd El-Naby NM, Abou El Fetouh HM, Abd Elateef AE, et al. Autologous bone marrow stem cells in atrophic acne scars: A pilot study. *J Dermatolog Treat* 2015;26:260-5.
  21. Yang JA, Chung HM, Won CH, Sung JH. Potential application of adipose-derived stem cells and their secretory factors to skin: discussion from both clinical and industrial viewpoints. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:495-503.
  22. Kim JH, Jung M, Kim HS, Kim YM, Choi EH. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol* 2011;20:383-7.
  23. Won CH, Yoo HG, Kwon OS, Sung MY, Kang YJ, Chung JH, et al. Hair growth promoting effects of adipose tissue-derived stem cells. *J Dermatol Sci* 2010;57:134-7.
  24. Park BS, Kim WS, Choi JS, Kim HK, Won JH, Ohkubo F, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res* 2010;31:27-34.
  25. Shibata S, Suda N, Yoda S, Fukuoka H, Ohyama K, Yamashita Y, et al. Runx2-deficient mice lack mandibular condylar cartilage and have deformed Meckel's cartilage. *Anat Embryol (Berl)* 2004;208:273-80.
  26. Shin H, Ryu HH, Kwon O, Park BS, Jo SJ. Clinical use of conditioned media of adipose tissue-derived stem cells in female pattern hair loss: a retrospective case series study. *Int J Dermatol* 2015;54:730-5.
  27. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:006899.
  28. Dionyssiou D, Demiri E, Foroglou P, Cheva A, Saratzis N, Aivazidis C, et al. The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study. *Int Wound J* 2013;10:397-406.
  29. Lee HW, Reddy MS, Geurs N, Palcanis KG, Lemons JE, Rahemtulla FG, et al. Efficacy of platelet-rich plasma on wound healing in rabbits. *J Periodontol* 2008;79:691-6.
  30. Karayannopoulou M, Psalla D, Kazakos G, Loukopoulos P, Giannakas N, Savvas I, et al. Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2015;28:172-8.
  31. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:56-60.
  32. Cervelli V, Nicoli F, Spallone D, Verardi S, Sorge R, Nicoli M, et al. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:55-61.
  33. Kim IS, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet-rich plasma in striae distensae: a pilot study. *Int J Dermatol* 2012;51:1253-8.
  34. Ibrahim ZA, El-Tatawy RA, El-Samony MA, Ali DA. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol* 2015;14:336-46.
  35. Gawdat HI, Hegazy RA, Fawzy MM, Fathy M. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 2014;40:152-61.
  36. Zhu JT, Xuan M, Zhang YN, Liu HW, Cai JH, Wu YH, et al. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne. *Mol Med Rep* 2013;8:233-7.
  37. Oh DS, Cheon YW, Jeon YR, Lew DH. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study. *Dermatol Surg* 2011;37:619-25.
  38. Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, Murakami K, Kishimoto S, Nakamura S, et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats. *Ann Plast Surg* 2010;65:101-6.
  39. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Curcio CB, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med* 2012;1:341-51.
  40. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013;169:690-4.
  41. Singh S. Role of platelet-rich plasma in chronic alopecia areata: Our centre experience. *Indian J Plast Surg* 2015;48:57-9.
  42. Schiavone G, Raskovic D, Greco J, Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg* 2014;40:1010-9.
  43. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio BC, Scioli MG, et al. The effect of autologous activated platelet

- rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014;2014:760709.
44. Gkini MA, Kouskoukis AE, Tripsianis G, Rigopoulos D, Kouskoukis K. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7:213-9.
45. Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1458-66.