

پیشگفتار.....	۶
فصل ۱: مقدمه ای بر اصول و کاربردهای پزشکی بازساختی در ارتوپدی و درد.....	۷
فصل ۲: رویکردهای پزشکی بازساختی در ارتوپدی و درد.....	۳۷
فصل ۳: منابع سلولی آلوژن، اتولوگ، چالش‌ها و ترجیح بیماران.....	۵۱
فصل ۴: سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در استئوآرتریت.....	۵۷
فصل ۵: سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در اختلالات عضلانی- اسکلتی.....	۶۹
فصل ۶: کاربرد سکرتوم و آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ارتوپدی و درد.....	۱۰۵
فصل ۷: کاربرد پلاسمای غنی شده از پلاکت (PRP) در آسیب‌های ارتوپدی و درد.....	۱۲۷
فصل ۸: رویکردهای پزشکی بازساختی در آسیب نخاعی.....	۱۵۷
واژه یاب.....	۱۸۹

پزشکی بازساختی و سلول درمانی به عنوان یک رویکرد نوین در پزشکی مدرن امروزی به منظور جایگزینی، ترمیم و بازسازی اندام‌ها و بافت‌ها می‌باشد که بر اساس درمان‌های بیولوژیکی و طبیعی و از همه مهمتر غیرتهاجمی و بدون هرگونه درد و خونریزی و همچنین بر پایه استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، بخش عروقی استروما (SVF)، انواع سلول‌های بنیادی (اتولوگ و آلوژن)، سلول‌های بالغ و فرآورده‌های حاصل از سلول، بافت و ژن بنا شده است. ویژگی‌های منحصر بفرد و طبیعی سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های حاصل از آن، این نوع درمان را به گزینه مناسب برای درمان بیمارانی که به روش‌های مرسوم درمانی پاسخ نمی‌دهند و یا اثربخشی مطلوب از آن دریافت نمی‌کنند، تبدیل کرده است. به طوری که از این گونه درمان‌ها در ترمیم زخم‌های حاد و مزمن، ترمیم بافت‌های عصبی، بیماری کرون، ترمیم پوست، مو و زیبایی، جوانسازی، جلوگیری از پیری و همچنین بویژه در آسیب دیدگی و پارگی تاندون‌ها، دردهای حاد و مزمن، دردهای عصبی عضلانی، آرتروز و یا استئوآرتریت بدون هیچ گونه عارضه جانبی و همچنین طول مدت درمان کوتاه و از همه مهمتر با هزینه‌های پایین درمانی می‌توان استفاده نمود. بر همین اساس تدوین کتابی جامع در زمینه کاربرد پزشکی بازساختی و سلول درمانی در پزشکی ارتوپدی و درد بر پایه جدیدترین درمان‌های نوین پزشکی و با رویکرد مبتنی بر شواهد و مستندات علمی، ضروری و حیاتی برای کشور ما می‌باشد. کتاب پیشرو به عنوان اولین منبع علمی و کاربردی در این زمینه می‌باشد که بر اساس تحقیقات، بررسی‌ها و تجربیات و همچنین اسناد علمی توسط اینجانب و همکاران بالینی و اساتید دانشگاه‌ها و وزارت بهداشت تدوین شده است که شامل ۸ فصل مجزا با طبقه‌بندی گویا و منظم می‌باشد. امید است کتاب حاضر مرجع علمی و کاربردی برای استفاده دست‌اندرکاران همکاران حوزه پزشکی بازساختی و سلول درمانی به ویژه متخصصین و پزشکان، دانشجویان گروه‌های مختلف پزشکی و کلینیک‌های ارتوپدی و درد و همچنین مراکز علمی و فناوری باشد. لازم به ذکر است که از تمامی افراد صاحب نظر در حوزه پزشکی بازساختی و سلول درمانی تقاضا دارم پیشنهادات خود را به آدرس انتشارات رویان پژوه یا سایت www.Dr.Verdi.com ارسال نمایند.

دکتر جواد وردی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصل ۱

مقدمه ای بر اصول و کاربردهای پزشکی بازسازی در ارتوپدی و درد

۱-۱- مبانی و کاربردهای پزشکی بازسازی

پزشکی بازسازی (RM)^۱ رشته تخصصی پزشکی جدید با هدف ترمیم، بازسازی و جایگزینی سلول‌ها و بافت‌های آسیب دیده می‌باشد. توانایی تولید موفقیت آمیز سلول‌های جایگزین، بهبود بافت‌ها، و ترمیم روابطی یکی از پیشرفت‌های شگفت انگیز و مورد انتظار پزشکی قرن بیست و یکم بوده است که پزشکی بازسازی با بهره گیری از سازوکارهای ترمیمی بدن، این انتظارات را تحقق بخشیده است. مفهوم RM چند وجهی است، و سلول درمانی، مهندسی بافت، و ژن درمانی را دربرمیگیرد. توجه جهانی به این رشته‌ی تخصصی با سرعتی سریع در حال رشد است. [۱]. این علم به سرعت در حال گسترش است و به علت تاثیر بالقوه آن، به یک راه حل پیشرفته درمانی در بسیاری از زمینه‌های پزشکی تبدیل شده است. میزان سرمایه گذاری در این علم در بازار جهانی تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۲۵ به ۵۰٫۵ میلیارد دلار برسد [۲]. و در برنامه واقعی زندگی، پیش بینی می‌شود RM به تغییردهنده اصلی اقدامات درمانی، خصوصا در درمان بیماری‌های قلبی عروقی و اسکلتی عضلانی تبدیل شود. به کار بردن اصطلاح «پزشکی بازسازی» در آسیب‌های اسکلتی عضلانی، رویکرد جدید در حال رشد پزشکی ارتوپدی را است که از درمان‌های مبتنی بر شواهد استفاده می‌کند و بر تقویت توانایی ترمیم درونی بدن تمرکز دارند که این قابلیت ترمیم نه تنها محدود به محل آسیب، بلکه منطقه آسیب دیده را در بر می‌گیرد. این امر با استفاده دقیق از عوامل اتولوگ، آلوژن یا پرولیفراتیو امکان پذیر شده است. بیماری‌های اسکلتی عضلانی (MSK)^۲ بیش از ۱۰۰ اختلال را در بر می‌گیرند که با آسیب به مفاصل و بافت نرم مشخص می‌شوند [۳]. در سراسر جهان، بازار داروهای ترمیمی بسیار بزرگ است. در دسامبر ۲۰۱۶، کنگره ایالات متحده قانون ایجاد انگیزه بیشتر در

1. Regenerative Medicine

2. Musculoskeletal

زمینه دارویی و پزشکی در قرن بیستم را با هدف ایجاد شرکت‌های دارویی و تجهیزات پزشکی برای ایجاد یک چارچوب سیاستی جامع برای RM در نظر گرفت که اجازه می‌داد سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) فرآیندهای تأیید را با استناد به رویکردهای از قبل تثبیت شده، از جمله مسیر سریع، تعیین درمان، تسریع تصویب، و بررسی اولویت را تسریع کند [۴]. در پاسخ، در نوامبر ۲۰۱۷، FDA یک دچارچوبی به نام RM Advanced Therapy (RMAT) ایجاد کرد [۵]. این فصل در مورد مراحل گسترش طب بازساختی، منابع سلولی موجود و جدید، و همچنین کاربردهای بالینی آنها، محدودیت‌های آنها، و همگرایی پزشکی بازساختی و بازتوانی بحث می‌کند. این فصل در مورد پتانسیل تحول مراقبت‌های بهداشتی از طریق پزشکی بازساختی، اخلاق در پزشکی بازساختی در بیماری‌های اسکلتی عضلانی، نیاز به برنامه درسی پزشکی بازساختی به ویژه برای پزشکان نسل بعدی، و در نهایت درباره یک نگاه رو به جلو به سوی رسیدن به شکوفایی پزشکی بازساختی بحث می‌کند.

۱-۲- مقایسه درمان‌های استاندارد در مقابل پزشکی بازساختی

برای درک نقش نوآورانه پزشکی بازساختی، مقایسه آن با رویکردهای استاندارد مدیریت درمان بسیار مفید خواهد بود.

روش‌های درمانی استاندارد، اساساً با توقف و یاب‌ه حداقل رساندن سطح درد یا کاهش روند التهابی عمل می‌کنند و شامل استفاده از عوامل دارویی مانند داروهای ضد التهابی [۷، ۸]، روش‌های مخرب (مانند فرسایش اعصاب با فرکانس رادیویی، تزریق سم بوتولینوم) [۹] و روش‌های جراحی که به طور دائم عملکرد مفصل را تغییر می‌دهد، از جمله همجوشی مفصل، فیکساسیون ستون فقرات و یا آرتروپلاستی کامل و جزئی می‌شود.

۱-۳- دارو درمانی استاندارد

درمان ضد التهابی شامل استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) و داروهای کورتیکواستروئیدی است که به طور گسترده برای بیماری‌های اسکلتی عضلانی دردناک حاد و مزمن توصیه می‌شوند. با این حال، بررسی‌های سیستمی پایگاه داده کاکرین نشان داد که در مقالات پزشکی، توجیه ضعیفی مبنی بر تاثیر داروهای ضد التهاب در ایجاد بهبودی طولانی مدت وجود دارد. [۱۰، ۱۱]، در واقع، NSAIDها ممکن است با بهبود بافت تداخل داشته باشند [۲، ۳]. یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCT)، در سال ۲۰۱۷، تزریق داخل مفصلی استروئید را با تزریق نرمال سالین برای درمان استئوآرتریت زانو در یک دوره ۲ ساله مقایسه کرد. نتایج هیچ ارتباطی با بهبود درد نشان نداد. علاوه بر این، در گروه درمان با تزریق استروئید به مفاصل زانو، شواهدی از استئوآرتریت تسریع شده در اسکن MRI وجود داشت [۱۲]. شواهد قابل توجهی وجود دارد مبنی بر اینکه تزریق استاندارد موضعی استروئید، که معمولاً با

بی حسی موضعی ترکیب می‌شود، اثرات سمی بر سلولهای غضروفی در داخل بدن و شرایط آزمایشگاهی داشته و این تاثیر منفی بر غضروف به درمان استروئیدی نسبت داده شده است [۱۳، ۱۴]. با توجه به استفاده از استروئیدها در درمان تاندونوپاتی، یک متاآنالیز از ۴۱ نتیجه RCT، منتشر شده در سال ۲۰۱۰ توسط Coombes و همکاران، نشان داد که «در چهار هفته پس از تزریق، گروه‌های بدون تزریق در مقایسه با گروه تزریق شده» درد کمتر و عملکرد بهتری داشتند [۱۵]. علاوه بر این، یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده، تزریق موضعی استروئید را با دارونما (سالین) مقایسه کرد. گروه تزریق کورتیکواستروئید پس از ۱ سال نتایج بدتری را نشان داد [۱۶]. در یک مطالعه منتشر شده اولیه (۱۹۹۹) که توسط Kraushaar و Nirschl، بخش‌هایی از اپیکوندیلیت تاندون‌های جانبی از بیماران مبتلا به تاندونیت تاندون‌های اکستانسور با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که فقدان قابل توجهی از سلول‌های مرتبط با التهاب وجود دارد؛ از این رو، «تاندینیت»^۱ می‌تواند یک نام اشتباه باشد، بنابراین آن‌ها با موفقیت نشان دادند که، شرایط آسیب شناسی زمینه ای نشان دهنده یک وضعیت دژنراتیو مزمن به نام «تندی نويز»^۲ می‌باشد [۱۷]. با در نظر گرفتن تزریق موضعی نخاعی، تزریق استروئید اپیدورال یکی از بیشترین موارد در روش‌های رایج در درمان شرایط تحت حاد و درد مزمن کمر در نظر گرفته می‌شود. یک بررسی کارکین به روز شده، که نتایج ۱۸ RCT را ارزیابی کرد به این نتیجه رسیدند که «در حال حاضر شواهد کافی برای حمایت از استفاده از درمان تزریقی استروئیدی در کمردرد تحت حاد و مزمن وجود ندارد» [۱۸]. بسیاری از جراحی‌های استاندارد ارتوپدی، از جمله جراحی آرتروسکوپی برای ترمیم پارگی منیسک زانو در بیماران بالای ۴۰ سال، در یک متاآنالیز از ۹ مطالعه‌ی RCT اخیر نشان داده شده است که بهتر از جراحی ساختگی یا درمان محافظه کارانه نیست؛ در واقع آنها فرآیند دژنراسیون در مفاصل زانوی آسیب دیده را شتاب می‌دهند [۱۹، ۲۰]. در نهایت، درمان با داروهای اپیویدی نیز مدتهاست که به عنوان یک سنگ بنای مدیریت درد مزمن اسکلتی عضلانی غیر نئوپلاستیک است [۲۱]. که علاوه بر عوارض جانبی معروف مرتبط با مواد اپیویدی که شامل افزایش درد ناشی از مواد اپیویدی، یبوست و غیره است تولرانس یا عدم اثربخشی طولانی مدت و عدم بهبود کیفیت زندگی را در پی دارد [۲۲]. در نهایت، در مقایسه با سایر گزینه‌های آلوپاتیک، از جمله آرتروپلاستی زانو و لگن با نرخ مرگ و میر ۹۰ روزه ۰٫۷٪ در غرب [۲۳]، روش‌های درمانی پزشکی بازساختی عوارض جانبی کمتری داشته و حجم رو به رشدی از مقالات پزشکی آماری قابل توجهی از ایمنی و اثربخشی آنها را نشان می‌دهد [۲۴].

1. Tendinitis

2. Tendinosis

۱-۴- اصول پزشکی بازساختی

۵-۱- تغییرات متابولیک موضعی بافت

مطالعه فرآیند متابولیک در شرایط دردناک اسکلتی عضلانی و تغییرات متابولیکی موضعی مرتبط با آن شیفت به سمت حالت کاتابولیک را نشان داده است. چنین محیط کاتابولیک و غیربهبوده به چندین مورد نسبت داده شده است، عواملی از جمله: قرار گرفتن در معرض مواد سمی (از جمله بسیاری از داروها)، چاقی، رژیم غذایی نامناسب، عدم ورزش منظم، التهاب مزمن، عفونت مزمن، کیفیت ضعیف خواب، اختلالات هورمونی و استرس مزمن [۲۵، ۲۶]. علاوه بر این، با افزایش سن، بدن به سمت پیری (شرایط یا فرآیند تحلیل رفتن با افزایش سن یا از دست دادن قدرت تقسیم و رشد سلولی) پیش میرود و به تدریج از یک وضعیت کاتابولیک/آنابولیک متعادل به حالتی که محیط کاتابولیک را کمی ترجیح می‌دهد و منجر به تحلیل تدریجی بافت می‌شود، تغییر می‌یابد.

در یک نقطه، این پیری کند می‌شود و از نظر بالینی صدمات به شکل مزمن ظاهر می‌شوند. نتیجه چنین تغییرات متابولیکی اختلال در توانایی بدن برای ترمیم خود است، که گاهی ممکن است در آن به شکست برسد. آسیب مزمن دلایل متعددی از جمله خود ترمیمی ناکافی یا ناموفق دارد. این موارد در جدول ۱، ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱-۱- دلایل شکست در پروسه‌های خودترمیمی در دردهای اسکلتی-عضلانی

بدن در شناسایی جراحات بدن شکست خورده و متعاقباً نمی‌تواند یک پاسخ موثر جهت التیام آسیب را بروز دهد.
مکانیسم‌های ترمیم توسط حرکات مزمن بدون بهبودی کافی، شلی رباط که منجر به حرکت پاتولوژیک مفصلی می‌شود و اختلالات حرکتی عملکردی که منجر به حرکت پاتولوژیک می‌شود، تحت تاثیر قرار می‌گیرند.
مکانیسم ترمیم بافتی تحت شرایط نامناسب بافتی، مهار می‌شود.

۶-۱- پتانسیل پزشکی بازساختی در دستیابی به تعادل متابولیک

این داده‌ها راه را برای متخصصان مراقبت‌های بهداشتی هموار کرد تا روش‌های جایگزین را برای مدیریت بیماران در نظر بگیرند. مدل درمانی پزشکی بازساختی نشان‌دهنده یک نوآوری در روش درمان است، جایی که تغییری در تعادل از کاتابولیسم و تخریب بافت به سمت آنابولیسم و ترمیم بافت در موضع و یا سطح آسیب پیش می‌رود. در واقع هر یک از دلایل برای عدم خود ترمیمی را می‌توان هدف بالقوه برای پزشکی بازساختی در نظر گرفت. یک هدف درمان پزشکی بازساختی تقویت محیط آنابولیک از طریق تحریک فرآیندهای موضعی و طبیعی می‌باشد. بنابراین، پزشکی بازساختی راه حل‌هایی، برای ترمیم، بازیابی یا جایگزینی بافت‌هایی که در اثر آسیب حاد، تحلیل رفتن مزمن، اختلال عملکرد ژنتیکی، یا نقایص مرتبط با سرطان، آسیب دیده اند، ارائه می‌دهد [۶] و هدف بهبود کیفیت زندگی بیمارانی است که دچار آسیب یا تخریب بافتی شده اند.

۱-۶-۱- القای خود بازسازی

از نظر مفهومی، اگرچه اصطلاح «پزشکی بازسازی» شامل ایجاد اندام‌های مصنوعی و پیوند بعدی آنهاست؛

واقع بینانه ترین تعریف به مجموعه فرآیندهایی اشاره دارد که برای ترمیم یا جایگزینی بافت یا اندام استفاده می‌شود.

به صورت شماتیک، این رشته شامل دو راهبرد درمانی است:

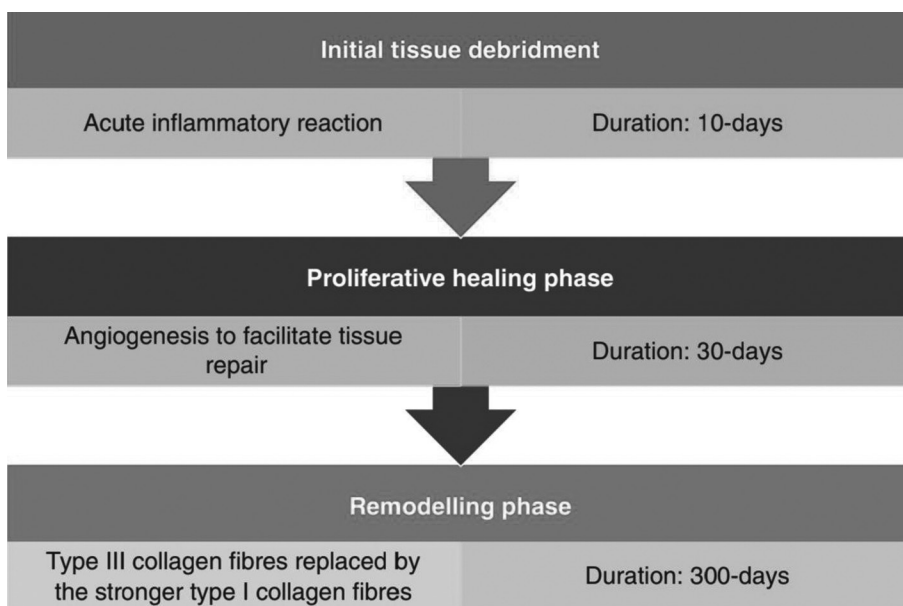
درمان‌های مبتنی بر سلول بر اساس استفاده از سلول‌های زنده و درمان‌های مبتنی بر مهندسی بافت و استفاده از داربست‌ها و ماتریکس‌های مختلف زیست سازگار، به تنهایی یا در ترکیب با سلول‌ها، برای پشتیبانی و تسهیل ترمیم آسیب بافت [۲۷، ۲۸]. در این میان، در سلول درمانی، دو نوع محصول متمایز وجود دارد: یکی بر اساس استفاده از سلول‌های بالغ، و دیگری استفاده از سلول‌های بنیادی یا پیش ساز. استفاده از تکنیک‌های مختلف بازسازی، امکان توسعه انواع مختلف مطالعات پایه، پیش بالینی و بالینی با نتایج دلگرم کننده برای درمان انواع مختلف بیماری‌ها، از جمله بیماری‌های عضلانی-اسکلتی را فراهم کرده است [۲۹، ۳۰]. اولین مجموعه از استراتژی‌ها برای ترمیم آسیب استخوان یا بافت غضروف پیوند یا کاشت اتوگرافت است که منبعی از سلول‌ها را که قادر به ایجاد فاکتورهای رشد القا کننده‌ی استئوسیت یا غضروف هستند، فراهم می‌کند با این حال، این روش‌ها دارای محدودیت‌هایی در توانایی دسترسی زیستی و اندازه ضایعه ای هستند که باید ترمیم شوند. روش‌های جایگزین، مانند پیوندهای آلونیک و یا زنونیک، نیاز به بررسی‌های بیشتری از نظر خطر پس زدن، انتقال بیماری و یا تراژونیسیته دارد. پتانسیل درمانی هر استراتژی درمانی به ماهیت آسیب برای ترمیم بستگی دارد. کاربرد گسترده پزشکی بازسازی هنوز هم منوط به حل جنبه‌های فنی و بیولوژیکی است. با این حال، پیشرفت‌ها در این زمینه به ویژه در درمان‌های مبتنی بر سلول به سرعت در حال رشد است بیماری‌های اسکلتی عضلانی، یکی از امیدوار کننده ترین زمینه‌ها برای درمان‌های میان مدت می‌باشد [۳۱-۳۳]

۱-۶-۲- مراحل پزشکی بازسازی

بسیاری از تکنیک‌های به کار گرفته شده در پزشکی بازسازی به تزریق دقیق اتولوگ، آلونیک یا پرولیفراتیو بستگی دارد، که آشکار بهبودی را با تحریک پاسخ ترمیم آغاز می‌کنند.

اغلب این کار در سه مرحله انجام می‌شود (شکل ۱-۱): فاز ۱: یک واکنش التهابی حاد در بافت هدف آغاز می‌شود.

این بر توانایی بدن برای درمان خود متمرکز می‌شود. «آسیب زدایی اولیه» از طریق عمل ماکروفاژها انجام میشود و متعاقب آن راه را برای مرحله تکثیر بافت هموار می‌کند [۳۴].



شکل ۱-۱- مراحل پزشکی بازساختی منجر به افزایش بهبود بافت می‌شود.

این مرحله التهابی ۱۰ روز طول می‌کشد. به دنبال آن فاز ۲: «فاز تکثیری ترمیم» ۳۰ روز طول می‌کشد و شامل انتشار مواد شیمیایی و پیام‌رسان‌ها از محل آسیب است، که فیبروبلاست‌ها را به محل آسیب جذب کرده و منجر به القای رگ‌زایی در محل و تسهیل ترمیم بافت می‌گردد. در نهایت، فاز ۳: «مرحله اصلاح مجدد» مرحله نهایی بهبود بافت است. در طی آن فیبرهای کلاژن نوع ۳ که به سرعت ایجاد می‌شوند به تدریج با فیبرهای کلاژن نوع ۱ سازمان یافته تر جایگزین می‌شوند [۳۵]. این تکمیل بازسازی تا ۳۰۰ روز طول می‌کشد.

۳-۶-۱- اهمیت استفاده از اولتراسوند

درمان موفق پزشکی بازساختی نه تنها متکی بر تشخیص دقیق، بلکه در راهنمایی دقیق تزریقات است. اکثر تزریقات در پزشکی بازساختی پرهزینه است؛ بنابراین، یک برنامه کاربردی هدایت شده با سونوگرافی، همراه با دانش دقیق آناتومی سونوگرافی، نقش مهمی را در موفقیت پرونده‌ها ایفا می‌کند. [۳۶]. همچنین ارزیابی اثربخشی درمان‌ها بدون اینکه دقیقاً بدانیم در کجا یا در نزدیکی بافت آسیب دیده بوده است، تقریباً غیرممکن خواهد بود. [۳۷] Hall یک برنامه‌ی قابل لمس را در مقابل هدایت اولتراسوند در تزریق محیطی بررسی کرد؛ او به طور قابل توجهی گزارش داد سطح دقت پایین زمانی که تزریق‌ها بر اساس نشانه‌های لمسی هدایت می‌شوند، وجود دارد. بنابراین، به شدت توصیه می‌شود که ساختارهایی با بافت نرم مانند رباط‌ها، تاندون‌ها، کلاهی مفصلی و ماهیچه‌ها باید با استفاده از راهنمایی اولتراسوند در زمان و مکان دقیق تزریق شوند. بسیاری از مقالات پزشکی جهت درمان بیماری‌های ستون فقرات استفاده از راهنمایی