

ارزیابی سریع فناوری تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر درمان فلج مغزی: یک مرور نظام‌مند

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۲۲ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: فلج مغزی نوعی سندرم اختلال حرکتی و وضعیتی در اوایل کودکی است. این بیماری به دلیل آسیب وارده به مغز یا ناهنجاری‌های مادرزادی ایجاد می‌شود. در سال‌های اخیر، پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان (hMSC) به یک استراتژی درمانی امیدوارکننده برای CP تبدیل شده است. در این مورد سالانه هزینه‌های زیادی برای درمان و مدیریت این بیماری می‌شود که هدف از این مطالعه ارزیابی ایمنی، اثربخشی این روش بر CP می‌باشد. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع متاآنالیز می‌باشد. تحقیق از ۲۴ اسفند ۱۳۹۹ تا هشت فروردین ۱۴۰۰ محیط پژوهش ایران، کرمان بوده است. ابتدا در پایگاه‌های داده‌ای PubMed، Scopus و Scholar، تحقیق سیستماتیک انجام گرفت که معیار ورود و خروج برای آن تعیین شد.

یافته‌ها: پس از انجام مرور نظام‌مند در نهایت به ۱۸ مقاله رسیدیم که نشان داد استفاده از فناوری سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک روش علمی می‌تواند باعث بهبود کیفیت زندگی افراد بیمار و بهبود نقص حرکتی گردد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شواهد محدود و مطالعات انجام شده فناوری سلول‌های بنیادی در بهبود افراد CP می‌تواند ایمن، کارا باشد ولی درمورد اثربخشی آن شواهد کافی وجود ندارد و مطالعات بیشتری در این‌باره لازم است. در مجموع سلول‌های بنیادی ممکن است آینده بسیار امیدوارکننده‌ای در درمان این بیماران داشته باشند. در نهایت اینکه فناوری سلول‌های بنیادی همراه با بیوتکنولوژی‌های نوآورانه ممکن است به‌زودی نتایج نویدبخشی به بیماران دهد.

کلمات کلیدی: فلج مغزی، اثربخشی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ایمنی.

محسن بارونی^۱، زهره شاکر^۲، زینب شاکر^{۳*}، اسما صابرمهانی^۳

۱- گروه اقتصاد سلامت، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات سلامت، موسسه آینده پژوهی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و منابع انسانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳- گروه اقتصاد سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

* نویسنده مسئول: کرمان، هفت باغ علوی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، پردیس دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده مدیریت و انفورماتیک پزشکی.

تلفن: ۰۳۴-۳۱۲۱۵۷۰۰

E-mail: zinabshaker94@gmail.com

مقدمه

دامنه حرکتی آنها در مفاصل مختلف بدن کاهش یابد. تأثیر فلج مغزی بر عملکرد افراد بسیار متفاوت است. برخی از افراد مبتلا می‌توانند راه بروند درحالی‌که بعضی دیگر نیاز به کمک دارند. برخی از افراد دارای هوش نرمال یا تقریباً عادی هستند، اما برخی دیگر دارای ناتوانی ذهنی می‌باشند. علت آن آسیب‌هایی است که هنگام رشد، غالباً پیش از تولد، به مغز نابالغ وارد می‌شود.^۱ یک سری اختلالات ثانویه همراه با فلج مغزی دیده می‌شوند که ممکن است نسبت به خود فلج مغزی، اثر بیشتری روی کودک و خانواده‌اش داشته باشند از جمله کوری یا ناشنوایی، صرع و تشنج، ناتوانی فکری و بی‌اختیاری در ادرار که

فلج مغزی (Cerebral palsy) از شایعترین علل ناتوانی در کودکان به‌شمار می‌رود. این اختلال باعث بروز ناتوانی‌های حرکتی- وضعیتی مثل شلی یا سفتی اندام‌ها و تنه، حالت‌های غیرطبیعی بدن، حرکات غیرارادی، راه رفتن ناپایدار یا ترکیبی از این موارد می‌شود. افراد مبتلا به فلج مغزی ممکن است دچار مشکل در بلع بوده و معمولاً دچار عدم تعادل عضلات چشم هستند، در این حالت چشم‌ها روی یک شی متمرکز نمی‌شوند. همچنین ممکن است به دلیل سفتی عضلات،

حیوانات بوده است. پس از حذف مقالات تکراری، دو نویسنده مطالعات را به‌طور مستقل با توجه به معیارهای ورود و خروج بررسی کردند. اختلاف در میان نویسندگان از طریق بحث حل و فصل شد. اطلاعات از مطالعات با استفاده از یک فرم اطلاعات شامل مشخصات مطالعات (به‌عنوان مثال، نوع مطالعه و زمان)، شرکت‌کنندگان (به‌عنوان مثال، سن و جنسیت)، مداخلات، مقایسه‌ها و ارزیابی اثربخشی و ایمنی استخراج گردید.

یافته‌ها

در مجموع در تحقیق اولیه ۹۲۳۶ مقاله یافت شد که پس از خواندن عنوان ۳۷ مقاله در مرحله چکیده ۲۱ مقاله انتخاب شد و در مرحله فول تکست ۱۸ مقاله باقی ماندند در این بین به‌علت همپوشانی این سه پایگاه اطلاع‌رسانی ۱۰ مقاله تکراری بودند. روند انتخاب مطالعه براساس دستورالعمل PRISMA در نمودار ۱ نشان داده شده است. از میان ۱۸ مطالعه موجود در این بررسی، دو مورد Review و چهار مورد Systematic review بودند و چهار مورد Case report، پنج مورد RTC، یک مورد کارآزمایی بالینی و یک مورد Retrospective Study بودند. کیفیت مطالعات بازبایی شد و نتایج گزارش گردید. مطالعات در جدول ۱ ارایه شده است.

بحث

در مطالعه‌ای Eggenberger و همکاران به بررسی اثربخشی و ایمنی درمان سلول‌های بنیادی در کودکان برای درمان فلج مغزی با روش سیستماتیک و متآنالیز پرداخته‌اند. جمعیت بیماران در این مطالعه ۲۸۲ نفر با میانگین سنی ۳۵ سال بوده است. درمان این بیماران اثر بخش و بهبود سطح عملکرد حرکتی (GMFM) با میانگین استاندارد ۹۵٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ برابر ۱۳/۰-۱/۷۶) به نفع گروهی که درمان با سلول‌های بنیادی دریافت کرده بودند، بود و عوارض جانبی در دو گروه (مداخله و کنترل) نادر بود. این درمان جدید حداقل در کوتاه مدت بی‌خطر به‌نظر می‌رسد.^۳

در مطالعه Boruczowski و همکاران، آنها به توصیف نتیجه درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی پرداخته‌اند. ۱۰۹ بیمار در

می‌تواند تمام جنبه‌های تکامل کودک را در سراسر زندگی تحت تاثیر قرار دهد. این آسیب مغزی در طی دوره‌های از تکامل مغز (یعنی دوران جنینی، حین تولد، شیرخواری و کودکی) رخ می‌دهد. علل متفاوتی مانند اختلالات رشد مغزی، ژنتیک، متابولیک، ایسکمیک، عفونت‌ها و علل اکتسابی (ژنتیک) آسیب سر نوزاد و کمبود اکسیژن مغزی می‌توانند عامل فلج مغزی باشند. شیوع فلج مغزی در دنیا ۲-۳ در هزار نفر و در ایران حدود ۲/۰۶ در هزار نفر گزارش شده است. روش‌های مختلفی برای مدیریت و درمان این بیماری وجود دارد از جمله درمان توانبخشی (فیزیوتراپی)، درمان اکسیژن با حجم زیاد، داروهای نوروتروفیک، سایتوکین، درمان طب سوزنی و سلول‌های بنیادی به‌ویژه سلول‌های بندناف انسان (پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی). مکانیسم عملکرد سلول‌های بنیادی پیوند شده این است که این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای رشد عصب، آنتی‌اکسیدان، آندروژنیک و عوامل ضدالتهابی به ترمیم، بازسازی و نوزایی سیستم عصبی محیطی که در آن قرار گرفته‌اند، کمک کرده و محل صدمه دیده را بهبود می‌دهند. به‌دلیل جدید بود این راه درمانی، نگرانی ناشناخته بودن عوارض درمان با این سلول‌ها وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی ایمنی و اثربخشی درمان بیماران فلج مغزی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی است.^۲

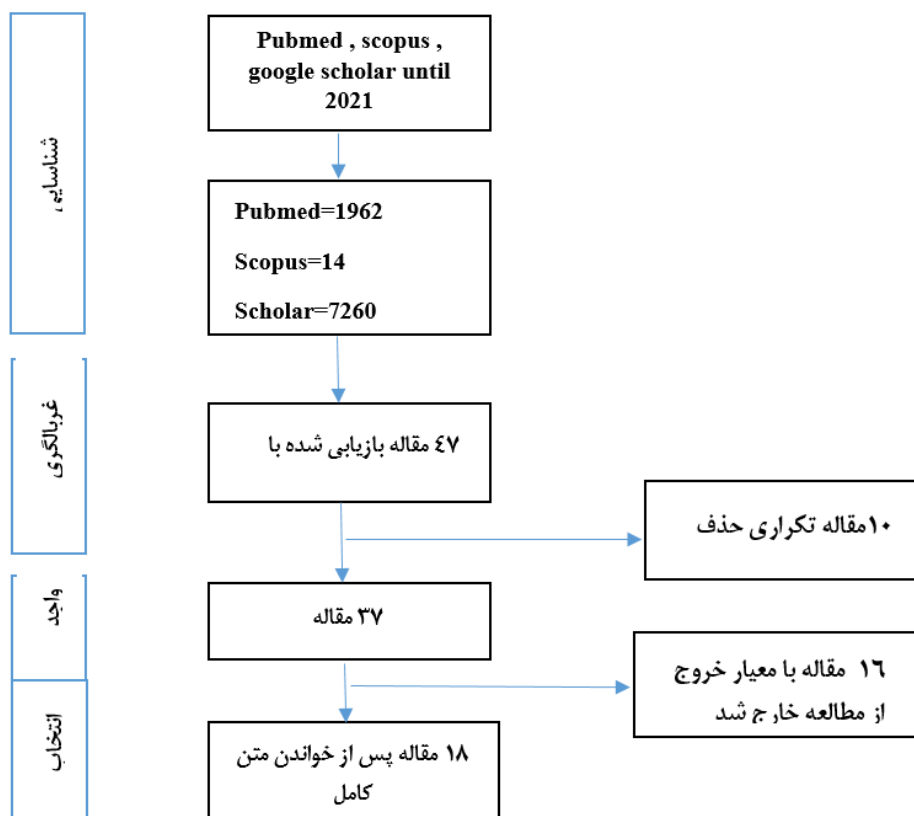
روش بررسی

هدف از این پژوهش تعیین تاثیر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر زخم‌ها با مطالعه سریع بوده است. برای این منظور استراتژی سرچ نوشته شد که برای نوشتن آن و پیدا کردن کلمات مترادف از MeSH استفاده کردیم.

تحقیق از ۲۴ اسفند ۱۳۹۹ تا هشت فروردین ۱۴۰۰ در سه پایگاه PubMed و Scopus و Google scholar انجام گرفت. استراتژی تحقیق در سه پایگاه اینچنین بود: (Injection OR treatment) and (“stem cell mesenchymal” OR ، (CP OR “cerebral palsy”) and (“stem cell” OR “mother cell”) and (efficacy) AND (safety) معیار ورود مطالعه: مطالعات مروری، مطالعات کوهورت، مطالعات کارآزمایی بالینی (تصادفی و غیرتصادفی)، مورد-شاهدی و گذشته‌نگر و معیار خروجی مطالعه مقالات غیرانگلیسی و مطالعه بر روی

ادامه جدول ۱: جدول PICO برای مطالعات یافته شده

عنوان	نویسندگان	نوع مطالعه	جمعیت (نمونه)	مداخلات	گروه مقایسه‌ای	پیامدها	پیگیری	سن
شواهد درمانی پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف برای فلج مغزی	Gu J و همکاران ^{۱۱}	آزمایش کنترل شده تصادفی	۳۹ نفر	تزریق سلول -0/5×10 ^۷	گروه کنترل فقط توان بخشی دریافت کردند.	CFA, GMFM, ADL بهبود یافت. عوارض در دو گروه یکسان بود. این روش بی‌خطر و موثر است. مسیر تزریق و دوز مصرفی مهم می‌باشد.	۱۲ ماه	سن ۴/۲۹ سال
درمان با سلول‌های بنیادی در فلج مغزی	Kulak Bejda A و همکاران ^{۱۲}	مرور سیستماتیک	۲۴۳۹ نفر هفت مقاله	یک تا ۱۰۰ میلیون سلول در کیلوگرم	دو مطالعه همراه با توانبخشی بود. سه مطالعه توانبخشی نداشت. دو مطالعه دارونما داشت.	بهبود در نمره GMFM باعث بهبود زبانی و ذهنی	شش ماه تا ۱۰ ماهه	۱۰ ساله
بررسی مختصر مداخلات سلول‌های بنیادی برای افراد مبتلا به فلج مغزی	Novka I و همکاران ^{۱۳}	مرور سیستماتیک و متآنالیز	۳۲۸ نفر پنج مقاله	تزریق ۲۰-۳۰ میلیون سلول	چهار تا از مقاله‌ها گروه کنترل داشتند.	افزایش نمره GMFM نسبت به توانبخشی به تنهایی. هنوز مطالعات بیشتر نیاز است.	شش ماه	بین ۰-۳۵ ساله
تاثیر پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف در بیمار فلج مغزی	Okur SÇ و همکاران ^{۱۴}	گزارش موردی	یک نفر	۶-۱۵ میلیون سلول چهار تزریق به‌همراه ۱۸ ماه توانبخشی	-	GMFCS, FIM, SMACS, CFSS همه این شاخص‌ها بهبود یافته و بدون عوارض جانبی اثربخش بود.	شش ماه	شش سال
نتایج سلول‌های تک‌هسته‌ای اتولوگ مغز استخوان برای فلج مغزی	Nguyen LT و همکاران ^{۱۵}	آزمایش کنترل شده تصادفی	۴۰ نفر	۲/۶ تا ۲۷/۲ میلیون و ۱۷/۱-۱/۷ میلیون سلول (به ترتیب بیماران بالا و پایین ۱۰Kg)	-	GMFM افزایش یافت، بدون عوارض جانبی. ۱۲ بیمار تب بدون عفونت ۹ نفر استفراغ که با تجویز دارو رفع شد. در کل درمان موثر و بی‌خطر بود.	شش ماه	ماه ۲-۱۵ سال
ایمنی درمان آلودنیک سلول‌های بنیادی خون بندناف در بیماران مبتلا به فلج مغزی شدید	Feng M و همکاران ^{۱۶}	مطالعه گذشته‌نگر	۴۷ نفر	۲۰-۳۰ میلیون سلول	-	عوارض جانبی مثل تب، استفراغ مشاهده شد ولی پس از درمان همه عوارض جانبی برطرف شد. این روش نسبتاً ایمن بود.	شش ماه	بین ۱-۲۹ ساله
تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بندناف انسان برای کودکان مبتلا به فلج مغزی	Huang L و همکاران ^{۱۷}	آزمایش کنترل شده تصادفی	۵۴ نفر	۱۰ میلیون سلول چهار گروه کنترل ۲۷ نفر تزریق سلول که ۰/۹٪ نرمال‌سالین دریافت کردند.	۱۰ میلیون سلول چهار گروه کنترل ۲۷ نفر	بهبود GMFM، البته همراه با توانبخشی این روش ایمنی و موثر است.	۲۴ ماه	-
پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بندناف همراه با درمان اولیه توانبخشی	Zhang C و همکاران ^{۱۸}	گزارش موردی	یک نفر	چهار تزریق	-	GMFM تا سطح طبیعی بهبود یافت عملکرد زبان به‌طور قابل توجهی بهبود یافت نتایج درمان موثر و بی‌خطر بود.	پنج سال	شش سال
پتانسیل درمانی پیوند سلول‌های بنیادی جنینی انسان در بیماران فلج مغزی	Shroff G و همکاران ^{۱۹}	کارآزمایی بالینی	۹۱ نفر	-	-	هیچ عارضه جانبی مشاهده نشد و استفاده از این روش موثر و بی‌خطر است. ۳۰/۲٪ بیماران در آزمون GMFM نمره خوب گرفتند.	۳۰ روزه تا ۱۸ ساله	-
آیا درمان با سلول‌های بنیادی ناجی جدید برای بیماران فلج مغزی است؟	Vankeshwaram V و همکاران ^{۲۰}	مروری	۴۰۰ نفر ۲۸ مقاله	تزریق ۱۰۰-۱۰ میلیون سلول میزان تزریق براساس وزن بود.	-	GMFM دیده شده است، سلول‌ها ایمن و موثر بودند. ایمنی و کارایی طولانی مدت توصیه می‌شود.	۶-۲۴ ماه	-



نمودار ۱: فرآیند جستجوی مطالعات

تزریق عوارض جانبی نداشتند. ۷۳٪ از بیماران تحت درمان، بهبود یافتند و برای این درمان از صفر تا سه نمره داد شده بود و به طور متوسط بیمارانی که درمان با سلول‌های بنیادی را دریافت کردند نمره ۱/۳ گرفتند.^۵

در مطالعه Liu و همکاران در مجموع ۱۰۵ بیمار مبتلا به فلج مغزی اسپاستیک وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی در سه گروه BMMSC و BMMNC و گروه کنترل قرار گرفتند. بیماران در هر دو گروه پیوند تزریق سلول داخل نخاعی دریافت کردند. بیماران در گروه کنترل، درمان با Bobath (نوعی درمان فیزیوتراپی برای بیماران با آسیب مغزی نخاعی) دریافت کردند. از دو روش اندازه‌گیری Gross motor function measure (GMFM) اندازه‌گیری عملکرد حرکتی و The fine motor function measure (FMFM) اندازه‌گیری

عمل بالینی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. هر بیمار ۱۰-۱ آمپول دریافت کرد و معاینه شد. ۴۸ بیمار از ۵۴ (۸۸/۹٪) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که به بهبودی دست یافتند و در این ۴۸ بیمار افزایش کیفیت زندگی مشاهده شد و ۲۱ بیمار (۳۸/۹٪) به افزایش سطح خودکفایی دست یافتند. عوارض جانبی خفیف و موقتی بود و فقط یک مورد باعث بدتر شدن صرع شد که درمان برای آن بیمار قطع شد. سن، توده بدن و دوز سلول در بهبود کیفیت زندگی بی‌تاثیر بود، اما پیشرفت در درمان به دوز دریافتی وابسته بود.^۴

در مطالعه Chahine و همکاران که به درمان فلج مغزی با سلول‌های بنیادی پرداخته‌اند، ۱۷ بیمار (جنین‌ها) مبتلا به CP را تحت درمان داخل رحمی قرار دادند. مشاهده شد که همه بیمارانی که تحت درمان سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان (BMMC) بودند پس از

همراه با درمان‌های توانبخشی تجویز شد در حالی که ۳۰ بیمار در گروه کنترل فقط تحت درمان توانبخشی قرار گرفتند. شش ماه پس از درمان نمرات اندازه‌گیری سطح عملکرد حرکتی و عوارض جانبی ثبت گردید. نمره اندازه‌گیری عملکرد حرکتی ناخالص در گروه پیوند در ماه سوم و ماه ششم به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود. پس از درمان، گروه پیوند نسبت به گروه کنترل نمره اندازه‌گیری عملکرد حرکتی ناخالص بالاتری داشتند و اختلاف‌های معناداری دیده شد. در هر دو گروه همه بیمار زنده ماندند و هیچیک از بیماران عوارض جانبی جدی را تجربه نکردند نتایج این مطالعه نشان داد که سلول‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان نقص حرکتی ایمن و موثر هستند البته برای اثبات صددرصد این نتایج مطالعات بیشتری مورد نیاز است.^۹

مطالعه Dong و همکاران یک بیمار پسر چهار ساله را گزارش می‌کند که دارای ناهنجاری‌های عضلانی و حرکتی و مهارت‌های حرکتی و همچنین راه رفتن ناپایدار است که منجر به زمین خوردن مکرر می‌شود. نتایج الکتروانسفالوگرام غیرطبیعی است که همراه با تشنج نامنظم است و براساس این مشخصات بالینی، در بیمارستان فلج مغزی تشخیص داده شد. در این مطالعه بیمار با درمان پیوند سلول بنیادی مزانشیمی بندناف تحت درمان قرار گرفت. این بیمار در کل سه بار پیوند سلول‌های بنیادی بندناف را دریافت کرد. پس از سه پیوند پی‌درپی، الکتروانسفالوگرام بهبودی آشکاری نشان داد (در قدرت اندام، عملکرد حرکتی و بیان زبان) با این حال، بهبود ضریب هوشی (IQ) کمتر مشهود بود. این نتایج نشان می‌دهد که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف درمانی امیدوارکننده برای فلج مغزی است.^{۱۰}

در مطالعه Gu و همکارانش که یک آزمایش تصادفی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف برای درمان بیماران فلج مغزی همراه با توانبخشی بود، بیماران واجد شرایط به دو گروه که پیوند سلول‌های بنیادی همراه با توانبخشی دریافت کردند و گروه کنترل که فقط توانبخشی دریافت کردند، تقسیم شدند. بیماران در گروه پیوندی سلول بنیادی، چهار تزریق به‌صورت داخل وریدی دریافت کردند و بیماران گروه کنترل دارونما دریافت کردند. برای ارزیابی ایمنی ۱۲ ماه بیماران دو گروه را پیگیری کردند که ۳۹ بیمار در مطالعه حضور داشتند. اختلاف

عملکرد موتور برای ارزیابی اثربخشی درمانی پیش و پس از پیوند استفاده شد. نتایج به‌دست آمده سه، شش و ۱۲ ماه پس از پیوند BMMSC نتایج نشان داد که عملکرد حرکتی کودکان بهبود یافته است.^۶

در مطالعه Kiasatdolatabadi و همکاران که درمان بر روی انسان‌های مبتلا به بیماری فلج مغزی انجام شده است، تاثیر مثبت پیوند سلول‌های بنیادی را نشان داد. برای درمان اختلال فلج مغزی باید سلول‌های بنیادی که باعث تشکیل بافت‌های جدید می‌شوند را جایگزین سلول‌های بافت آسیب دیده کرد. تحقیقات زیادی در مورد درمان با سلول‌های بنیادی وجود دارد ولی هنوز بسیاری از مسائل مربوط به این روش ناشناخته است نتایج آزمایشات بالینی، تاثیرات مثبت را در درمان بیماران فلج مغزی با تزریق سلول‌های بنیادی نشان داد. سن و میزان تزریق در نتایج تاثیرگذار بوده است. البته استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان به‌دلیل خطر بالای ویروسی شدن همیشه رضایت‌بخش نیست و با توجه به افزایش سن ظرفیت این سلول‌ها رو به کاهش می‌رود.^۷

در مطالعه مرور سیستماتیک Xie و همکاران، داده‌ها از Embase، PubMed، ClinicalTrials.gov، پایگاه داده‌های ثبت شده در آزمایشات کنترل‌شده Cochrane، رجیستری آزمایش‌های بالینی چین و Web of Science جمع‌آوری شد و از ارزیابی ریسک سوگیری Cochrane برای مطالعات استفاده شد. نتیجه تجزیه و تحلیل تلفیقی نشان داد که درمان با سلول‌های بنیادی به‌طور قابل‌توجهی نمرات عملکرد ناخالص (GMFM) را افزایش می‌دهد ($P < 0.001$) شواهد جامع و با کیفیت بالا و معنادار بوده است. این مطالعه نشان داد در گروهی که سلول‌های بنیادی را دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی امتیازات GMFM در آنها افزایش یافته است. بیماران این مطالعات در سه، شش و ۱۲ ماهگی پیگیری شدند و عارضه جانبی از نظر آماری بین دو گروه معنادار نبود. این متاآنالیز نشان داد که درمان با سلول‌ها بنیادی مزانشیمی، موثر و بی‌خطر است.^۸

در مطالعه Chen و همکاران در مجموع ۶۰ بیمار فلج مغزی در یک مطالعه بالینی کنترل‌شده به‌صورت غیرتصادفی، با شش ماه پیگیری (در دو گروه) گروه موردنظر که در مجموع ۳۰ بیمار فلج مغزی داشت، سلول‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی نادر بوده است و باعث بهبود کوتاه مدت مهارت‌های حرکتی می‌شود البته آزمایش‌های دقیقتری برای بررسی این روش درمانی لازم است.^{۱۳}

در مطالعه Okur و همکاران یک بیمار شش ساله با مشکل فلج مغزی و دیستونیک-اسپاستیک چهار بار سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلونژیک دریافت کرد (۱۰۸۶ × ۱ کیلوگرم در تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف) شاخص‌های موردنظر پیش و پس از درمان با سلول‌های بنیادی بندناف اندازه‌گیری شد و به مدت ۱۸ ماه بیمار توانبخشی دریافت کرد. یافته‌ها نشان داد که در همه این شاخص‌ها اندازه‌گیری وضعیت حرکتی و مهارتی مذکور به جز اسپاستیسیت عضلانی، بهبودی دیده شد و عوارض جانبی و درد جزئی در کمر تشخیص داده شد و تأثیرات مثبت به‌ویژه در مقیاس‌های عملکردی دیده شد. مطالعات گسترده‌تر در آینده در مورد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف به ما امکان ارزیابی اثربخشی این روش درمانی را می‌دهد.^{۱۴}

در مطالعه Nguyen و همکاران، به بررسی ارزیابی ایمنی و اثربخشی این روش پرداخته‌اند. پیوند سلول‌های بنیادی تک‌هسته‌ای مغز استخوان در بیماران مبتلا به فلج مغزی در بیمارستان بین‌المللی Vinmec انجام شد که این مداخله شامل دو مرحله تزریق سلول‌های بنیادی بود. مرحله اول تزریق در اولین مراجعه و سه ماه بعد بود که بهبود در سه و شش ماه پس از اولین تزریق دیده شد (با توجه به شاخص GMFM) و هیچ عارضه شدیدی در طول مطالعه ثبت نشد. پس از پیوند، ۱۲ بیمار با تب بدون عفونت مواجه شدند و ۹ بیمار استفراغ را تجربه کردند که به راحتی با دارو کنترل می‌شد. GMFM به‌طور قابل‌توجهی سه یا شش ماه پس از پیوند سلول‌های بنیادی نسبت به زمان شروع بهبود یافت ($P < 0.001$). اسپاستیک عضله نیز پس از پیوند به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت ($P < 0.001$) بدون در نظر گرفتن جنس، سن، سطح GMFCS به‌همان اندازه موثر بود ($P < 0.05$) به‌نظر می‌رسد پیوند سلول تک‌هسته‌ای مغز استخوان اتولوگ یک درمان ایمن و موثر برای بیماران مبتلا به فلج مغزی باشد.^{۱۵}

در مطالعه Feng و همکاران در مجموع ۴۷ بیمار مبتلا به فلج مغزی با میانگین سنی $5/85 \pm 6/12$ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. ارتباط معناداری بین درمان و شاخص آزمایشگاهی یافت نشد. هیچ

معناداری در عوارض جانبی بین دو گروه مشاهده نشد ولی پیشرفت قابل‌توجهی در ADL، CFA، GMFM و در گروه دریافت‌کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشاهده شد. داده‌های بالینی آنها نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی بی‌خطر و موثر است. عملکرد حرکتی و جامع کودکان مبتلا به CP وقتی با توانبخشی ترکیب می‌شود تأثیر درمان بالاتر می‌رود. مسیر تزریق و دوز مصرفی مهم و مورد توجه بوده است.^{۱۱}

در مطالعه Kula-Bejda و همکاران، پایگاه‌های داده Medline، PubMed، EMBASE و آزمایش‌های کنترل شده Cochrane و RCTs برای مطالعات منتشر شده از سال ۱۹۶۷ تا آگوست ۲۰۱۶ شامل آزمایش‌های کنترل شده تصادفی (RCT) آزمایشات کنترل شده و آزمایش‌های کنترل نشده مورد بررسی سیستماتیک قرار گرفتند. در هفت مقاله تعداد کل سلول‌های تجویز شده در بیماران از ۱۰۸۶ تا ۱۰۸۸ به ازای کیلوگرم بود. روش‌های مختلفی در تزریق سلول استفاده شد و بیماران از سه ماه تا پنج سال پیگیری شدند. درمان و تحمل بیماران به درمان به‌طور کلی خوب بود. سلول درمانی می‌تواند برخی علائم را بهبود بخشد. اگرچه هنوز مطالعات زیادی برای بررسی تأثیر درمان سلول‌های بنیادی بر CP لازم است ولی این مطالعه نشان داد که سلول‌های بنیادی در درمان تأثیرگذارند.^{۱۲}

در مطالعه Novak و همکاران جستجوهای پایگاه‌های CENTRAL، EMBASE، MEDLINE و کتابخانه‌های کوکران انجام شد. آزمایشات کنترل شده تصادفی و آزمایشات بالینی کنترل شده از سلول‌های بنیادی برای فلج مغزی انتخاب شدند. برای جلوگیری از خطر سوگیری در مطالعات دو خواننده به‌طور مستقل مقالات را مورد مطالعه قرار دادند که شامل آزمایشات و داده‌های استخراج شده بود. معیار ورود به مطالعه اثر سلول‌های بنیادی بر عملکرد GMFM و عوارض جانبی بوده است. با استفاده از یک مدل تصادفی پنج مطالعه کارآزمایی معیارهای ورود را داشتند که شامل ۳۲۸ شرکت‌کننده بودند. چهار نوع سلول بنیادی مورد مطالعه قرار گرفتند، بویایی، عصبی، اجداد عصبی و خون بندناف آلونژیک. سلول‌های بنیادی از طریق تزریق وریدی یا شریانی به اعصاب مرکزی پیوند داده شدند. شرکت‌کنندگان فقط برای مدت شش ماه دنبال شدند. تأثیر سلول‌های بنیادی بندناف بر مهارت حرکتی ناخالص، موثرتر از بقیه سلول‌ها بودند، البته داده‌های موجود ناکافی بود. عوارض جانبی تزریق

روش درمانی بیماران پیگیری شدند و درمان توانبخشی در کنار سلول‌های بنیادی دریافت کرد. نتایج نشان داد هیچ شکایتی در مورد عوارض جانبی حین بستری در بیمارستان یا پیگیری پس از عمل وجود نداشت. سطح عملکرد حرکتی تا سطح طبیعی بهبود یافت. عملکرد زبان به‌طور قابل توجهی بهبود یافته بود. نتایج نشان داد که این روش درمانی موثر و بی‌خطر بود.^{۱۸}

در مطالعه Shroff و همکاران که اثر و ایمنی درمان سلول‌های بنیادی بندناف جنینی انسان را مورد بررسی قرار دادند این تجزیه و تحلیل شامل بیمارانی ۱۸ ساله با تشخیص CP بود. مطالعه شامل چهار مرحله درمان T1، T2، T3، T4 بود. اثربخشی درمان براساس نمرات طبقه‌بندی GMFM که نمره یک خوب و نمره پنج وضعیت بد است. از بیمار که وارد مطالعه شدند، ۹۱ بیمار تحت درمان سلول‌های بنیادی بندناف در مرحله T1 قرار گرفتند، ۶۶ بیمار با T2، ۳۸ بیمار در مرحله T3 و ۱۵ بیمار در مرحله T4 وارد شدند. به‌طورکلی، ۳۰٪ بیماران در طول مطالعه نمره خوبی از GMFC کسب کردند هیچ عارضه جانبی جدی مشاهده نشد. نتایج نشان داد که استفاده از روش درمانی سلول‌های بنیادی بندناف جنینی انسان در بیماران مبتلا به CP موثر و بی‌خطر است و بهبود قابل توجهی دیده شد.^{۱۹}

در مطالعه Vankeshwaram و همکاران، ۳۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که پنج مقاله در مورد درمان در انسان بحث کرده‌اند، در چهار مقاله در مورد سلول‌های بنیادی مغز استخوان اتولوگ بحث شده است و یکی در مورد استفاده از خون بندناف آلورژنیک بحث کرده بود. در یک مقاله، ساقه عصبی مشتق شده و در ۲۷ مقاله سلول مغز استخوان مورد بحث قرار گرفت. در این مقاله اطلاعات دقیق در مورد درمان‌های احتمالی سلول‌های بنیادی و فواید آنها بررسی شد. در این پژوهش مشخص شد که تعدیل سیستم ایمنی مکانیسم اصلی عملکرد ساقه است.

در میان انواع سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف اتولوگ در مقایسه با سایر درمان‌های سلول‌های بنیادی ایمن و در درمان موثرترین می‌باشد. با توجه به تمام علائم حرکتی و نقص گفتاری، حسی یا نقص شناختی، یا اختلال بینایی به بهترین وجه با سلول‌های بنیادی اصلاح می‌شود و همه مقالات ایمنی و تاثیر مثبت درمان با این سلول‌ها را گزارش کردند.^{۲۰}

براساس نتایج مطالعات متعدد، اثربخشی سلول‌های بنیادی به

مرگی در این درمان رخ نداد. برخی از عوارض جانبی در طول درمان در ۲۶ بیمار (۳/۵۵٪)، از جمله تب (۶/۴۲٪) و استفراغ (۲/۲۱٪) مشاهده شد اما تمام علائم عوارض جانبی پس از درمان ناپدید شدند. بیماران در عرض شش ماه پیگیری شدند. در نتایج نشان داد، درمان آلورژنیک سلول‌های بنیادی خون بندناف، نسبتاً ایمن بود.^{۱۶}

در مطالعه Huang و همکاران ۵۴ بیمار در کنار توانبخشی (به‌عنوان یک درمان زمینه‌ای) سلول‌های بنیادی را نیز دریافت کردند. گروه تزریق شامل ۲۷ بیمار چهار مرحله تزریق دریافت کردند. (تزریق داخل وریدی با دوز ثابت ۱۰^۷×۵) و درمان توانبخشی اساسی برای این بیماران انجام گرفت، درحالی‌که ۲۷ بیمار در گروه کنترل درمان توانبخشی دریافت کردند. چندین شاخص از ابتدا آزمایش شد و ۲۴ ماه پس از درمان دوبار شاخص‌ها اندازه‌گیری شد و در نهایت در مورد اثربخشی و ایمنی نتیجه‌گیری شد (با شاخص‌های GMFM، ارزیابی عملکرد جامع، تست‌های آزمایشگاهی، MRI و بررسی عوارض جانبی). اثربخشی در گروه با تزریق سلول بنیادی به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود پس از تزریق سلول‌های بنیادی. امواج منتشر کمتر بود و وضعیت الکتروانسفالوگرام در این بیماران بهتر بود. براساس MRI پس از درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف بهبود در ساختارهای مغزی نادر بود. در کل عوارض جانبی جدی مشاهده نشد. نتایج مطالعه نشان داد که تزریق MSC به‌همراه توانبخشی اساسی در بهبود شاخص GMFM و ارزیابی عملکرد جامع ایمن و موثر بوده است.^{۱۷}

مطالعه Zhang و همکاران یک گزارش موردی برای یک دختر بچه شش ساله بود که CP آن در سن شش ماهگی تشخیص داده شد بود، درمان توانبخشی از شش ماهگی شروع شد و پنج سال پیگیری شد. بیمار چهار تزریق hUCB-MSC داخل وریدی را در هر دوره دریافت کرد و به‌طور کامل چهار دوره پیوند دریافت کرد. یک سری ارزیابی‌ها پیش از درمان و پس از درمان انجام گرفت. اولین پیوند، شامل آزمایشات آزمایشگاهی، مقیاس رشد ذهنی نوزاد و ارزیابی GMFM اندازه‌گیری بود. سپس ارزیابی‌های سالانه با استفاده از ارزیابی سطح عملکرد حرکتی، ارزیابی اسپاسم و مقیاس ارزیابی عملکرد جامع و تست‌های آزمایشگاهی انجام گرفت. افزون‌بر ارزیابی سالانه تست‌هایی همچون تصویر برداری پرتو مغناطیسی MRI پیش از پیوند از نمونه‌ها موردنظر گرفته شد و برای بررسی ایمنی این

تحقیقات در حال توسعه است و امید است که در آینده نه چندان دور بتوان روزنه‌ای را برای درمان کودکان فلج مغزی با استفاده از سلول‌های بنیادی به دست آورد.

نکته مهم و قابل‌توجه این است که حتی در صورت تزریق سلول‌های بنیادی، عموماً شرایط کودکان بیش از پیش نیازمند به مراحل توانبخشی و کاردرمانی می‌باشد و باید به واسطه حرکات صحیحی که توسط متخصصین کاردرمانی انجام می‌شود به حرکات کودکان فلج مغزی کمک کرد تا بتوانند به مدد سلول درمانی، الگوهای غلط را به الگوهای صحیح تبدیل کنند. در مجموع با توجه به شواهد موجود، به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی در درمان و بهبود فلج مغزی گزینه‌ای کارا و ایمن هستند.

در اکثر مطالعات بهبود عملکرد حرکات بیماران فلج مغزی مشاهده شده است. با این حال تعداد موارد مطالعات CRT در این زمینه کم بود. در خصوص هزینه اثربخشی، مطالعه‌ای که دقیقاً درباره هزینه-اثربخشی سلول‌های بنیادی بر روی بهبود CP انجام شده باشد یافت نشد. ما سلول درمانی فلج مغزی بسیار پرهزینه است. از نظر ایمنی این درمان به نسبت ایمن بوده و عوارض جانبی در اکثر مطالعات دیده نشد یا عوارض جانبی به صورت نادر مشاهده شد. البته مطالعات بیشتر و پیگیری‌های طولانی‌تری در این زمینه باید انجام شود.

خیلی از پارامترها وابسته هست، مثلاً برخی موانع جهت استفاده از سلول‌های بنیادی وجود دارد به این صورت که تشخیص و شناسایی سلول‌های بنیادی خصوصاً سلول‌های بنیادی بالغین بسیار سخت می‌باشد، چون فاقد مارکرهای اختصاصی می‌باشد. پاسخ ایمنی بر ضد سلول‌های بنیادی می‌تواند تاثیر آن را کاهش دهد و همچنین استفاده از این سلول‌ها احتمال دارد موجب عفونت، مسمومست، ایجاد سرطان، کمبود ایمنی و حتی مرگ گردد. از این‌رو بهتر است از سلول‌های بنیادی وقتی استفاده شود که راه‌های درمانی روتین از درمان بیمار عاجز باشند و استفاده از سلول‌های بنیادی تنها چاره باشد. عوامل زیادی باعث شده استفاده از سلول درمانی در کودکان فلج مغزی هنوز مورد تایید بسیاری از محققان و پزشکان قرار نگرفته باشد که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

مطالعات محدود در این زمینه، به رشد ناقص سلول‌های بنیادی عصبی، نگرانی از سرطانی شدن سلول‌های، تزریق شده، زمان‌بر بودن سیکل بهبودی در کودک فلج مغزی و عدم اتفاق نظر پزشکان در مقدار و میزان دوز تزریقی اشاره کرده‌اند. در نتیجه در مورد اثربخشی تزریق سلول‌های بنیادی در این کودکان هنوز شواهد کمی وجود دارد و درمانی پرهزینه و پرخطر محسوب می‌شود. این موضوع را باید عنوان کرد که درمان فلج مغزی به واسطه تزریق سلول‌های بنیادی هنوز نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری دارد اما در عین حال این

References

1. Marcadants K, Kliegman RM, Jenson H, Behrman R. Essentials of pediatrics. Elsevier, Philadelphia 2015;11(14):231.
2. Sajdi F, Firuzeh, Soleimani, Farin, Ahmadi. An overview of cerebral palsy in children. *Health and care magazine* 2013;15(4):88.
3. Eggenberger S, Boucard C, Schoeberlein A, Guzman R, Limacher A, Surbek D, Mueller M. Stem cell treatment and cerebral palsy: Systemic review and meta-analysis. *World journal of stem cells* 2019;11(10):891-903.
4. Boruckowski D, Zdolińska-Malinowska I. Wharton's jelly mesenchymal stem cell administration improves quality of life and self-sufficiency in children with cerebral palsy: results from a retrospective study. *Stem Cells International* 2019;2019.
5. Abi Chahine NH, Wehbe TW, Hilal RA, Zoghbi VV, Melki AE, Habib EB. Treatment of cerebral palsy with stem cells: a report of 17 cases. *International journal of stem cells* 2016;9(1):90-5.
6. Liu X, Fu X, Dai G, Wang X, Zhang Z, Cheng H, Zheng P, An Y. Comparative analysis of curative effect of bone marrow mesenchymal stem cell and bone marrow mononuclear cell transplantation for spastic cerebral palsy. *Journal of translational medicine* 2017;15(1):1-9.
7. Kiasatdolatabadi A, Lotfibakhshairesh N, Yazdankhah M, Ebrahimi-Barough S, Jafarabadi M, Ai A, Sadroddiny E, Ai J. The role of stem cells in the treatment of cerebral palsy: a review. *Molecular Neurobiology* 2017;54:4963-72.
8. Xie B, Chen M, Hu R, Han W, Ding S. Therapeutic evidence of human mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cells International* 2020;2020.
9. Chen G, Wang Y, Xu Z, Fang F, Xu R, Wang Y, Hu X, Fan L, Liu H. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy. *Journal of Translational Medicine* 2013;11:1-1.
10. Dong H, Li G, Shang C, Yin H, Luo Y, Meng H, Li X, Wang Y, Lin L, Zhao M. Umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSC) transplantations for cerebral palsy. *American Journal of Translational Research* 2018;10(3):901.
11. Gu J, Huang L, Zhang C, Wang Y, Zhang R, Tu Z, Wang H, Zhou X, Xiao Z, Liu Z, Hu X. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Research & Therapy* 2020;11:1-2.
12. Kułak-Bejda A, Kułak P, Bejda G, Krajewska-Kułak E, Kułak W. Stem cells therapy in cerebral palsy: A systematic review. *Brain and Development* 2016;38(8):699-705.

13. Novak I, Walker K, Hunt RW, Wallace EM, Fahey M, Badawi N. Concise review: stem cell interventions for people with cerebral palsy: systematic review with meta-analysis. *Stem cells translational medicine* 2016;5(8):1014-25.
14. Okur SÇ, Erdoğan S, Demir CS, Günel G, Karaöz E. The effect of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with cerebral palsy: a case report. *International journal of stem cells* 2018;11(1):141-7.
15. Nguyen LT, Nguyen AT, Vu CD, Ngo DV, Bui AV. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC pediatrics* 2017;17:1-6.
16. Feng M, Lu A, Gao H, Qian C, Zhang J, Lin T, Zhao Y. Safety of allogeneic umbilical cord blood stem cells therapy in patients with severe cerebral palsy: a retrospective study. *Stem cells international* 2015;2015.
17. Huang L, Zhang C, Gu J, Wu W, Shen Z, Zhou X, Lu H. A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy. *Cell Transplantation* 2018;27(2):325-34.
18. Zhang C, Huang L, Gu J, Zhou X. Therapy for cerebral palsy by human umbilical cord blood mesenchymal stem cells transplantation combined with basic rehabilitation treatment: a case report. *Global Pediatric Health* 2015;2:2333794X15574091.
19. Shroff G, Gupta A, Barthakur JK. Therapeutic potential of human embryonic stem cell transplantation in patients with cerebral palsy. *Journal of Translational Medicine* 2014;12(1):1-9.
20. Vankeshwaram V, Maheshwary A, Mohite D, Omole JA, Khan S. Is stem cell therapy the new savior for cerebral palsy patients? A Review. *Cureus* 2020;12(9).

Rapid evaluation of mesenchymal stem cell injection technology on the treatment of cerebral palsy: a review study

Mohsen Barouni Ph.D.¹
Zohreh Shaker M.Sc.²
Zinab Shaker M.Sc.^{3*}
Asma Sabermahani Ph.D.³

1- Department of in Health Economics, Health Services Management Research Center, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

2- Health Human Resources Research Center, School of Health Management and Information Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

3- Department of in Health Economics, Faculty of Management and Medical Information Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

* Corresponding author: Faculty of Management and Medical Informatics, Medical University Campus, Kerman University of Medical Sciences, Haft-Bagh Alavi, Kerman, Iran.
Tel: +98-34-31215700
E-mail: zinabshaker94@gmail.com

Abstract

Received: 15 Nov. 2022 Revised: 20 Nov. 2022 Accepted: 14 Dec. 2022 Available online: 22 Dec. 2022

Background: Cerebral palsy is a movement disorder syndrome in early childhood. Signs and symptoms vary among people and over time but include poor coordination, stiff muscles, and weak muscles. Some affected children can achieve near-normal adult lives with appropriate treatment. In recent years, transplantation of human mesenchymal stem cells (hMSC) has become a promising therapeutic strategy for CP. Every year, a lot of costs are spent on the treatment and management of this disease. The purpose of this study is to investigate the safety and effectiveness of this method on CP.

Methods: This article is a systematic review. At first, a search strategy was written and performed in Scopus, PubMed, and Google Scholar databases (The search was conducted from March 14 to March 28, 2021), and the inclusion and exclusion criteria were determined. Study inclusion criteria: review studies, cohort studies, clinical trial studies (randomized and non-randomized), control case, and retrospective, exclusion criteria: non-English articles and studying on animals. After removing duplicate articles, two authors independently reviewed the studies according to the inclusion and exclusion criteria. Disagreements among the authors were resolved through discussion.

Findings: In total, 9236 articles were found in the initial search, after reading the titles, of 37 articles, 21 articles were selected in the abstract stage and 18 articles remained in the full-text stage. We finally found 18 articles that showed that using stem cell technology as a scientific method could improve sick patients' quality of life and movement defects.

Conclusion: According to the available evidence and limited studies, stem cell technology can be safe and cost-effective in improving CP patients, but there is insufficient evidence. On the other hand, there are many studies confirming the effectiveness of these cells in the treatment of movement impairment. In conclusion, stem cells may have a very promising future. Finally, stem cell technology combined with innovative biotechnologies may soon bring promising results to patients.

Keywords: cerebral palsy, effectiveness, mesenchymal stem cells, safety.