**KÖK HÜCRE NAKLİ**

*Prof. Dr. Günhan Gürman*

Vücudun bir kısmından veya başka birisinden alınan doku parçası veya organın implante edilmesi, transplantasyon kelimesinin tıp sözlüklerindeki tariflerindendir

Transplantasyonu yapılacak, bağlantısız organ veya dokuya da “graft” adı verilir. Kornea, kalp, böbrek, pankreas, tendon, akciğer ve kemik iliği, transplantasyonları yapılabilen organ ve dokulara örneklerdir.

Kemik iliği, kemiklerin medüller boşlukları ve süngersi epifizlerini dolduran, yaşla birlikte özellikle kol ve bacak kemiklerindeki kısımlarında yağ oranı artan, fazla sayıda hücreye sahip hematopoietik bağ dokusudur. Transplantasyonu yapılabilen diğer organ ve dokulara göre farklı özelliklere sahiptir. Burada nakledilen, sınırları belirli bir yapıdan ziyade, belirli fonksiyonları üstlenmiş olan ve kişinin lenfohematopoietik sistemini oluşturabilme potansiyeline sahip hücre topluluğudur. Barınacakları yer ise alıcının kemiğindeki boşluklar, dokuları ve kanıdır.

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) geçen asrın ortalarında ortaya atılan ve son 30 yılda uygulanması hızla artan önemli bir tedavi yaklaşımıdır. KİT ile nakledilmesi hedeflenen unsurların yani hematopoietik hücrelerin periferik kan, kordon kanı gibi başka kaynaklarının da keşfedilmesi ile “hematopoietik hücre transplantasyonu (HHT)” isimlendirilmesi ön plana geçmiştir.

HHT; kemik iliğinin hastalıklı olup değişmesi gereken durumlarda, kemik iliği yetmezliği hastalıklarında, kemik iliği toksisitesi sebebi ile yeterince yüksek dozda antikanser tedavinin verilemediği kanserlerde, kemik iliğinde yapılan ve sonra tüm organlarda yer alan hücrelerin varlığından istifade ederek metabolik hastalıklara sebep olan hücresel bozuklukların giderilmesi durumlarında, içerdiği immün sistem elemanlarından faydalanılarak kanser ve kanser dışı hastalıkların baskılanması ve yok edilmesi amacıyla ve gen tedavisi işleminde kullanılmaktadır.

DOKU UYUMU

Köpek lökosit antijenleri (DLA) sistemi ile ilgili çalışmalar, HHT’nda lökosit gruplarının önemini ortaya koyan ilk örneklerdir.

İnsanlarda doku antijenlerini tanımlama tekniklerinin gelişmesiyle HHT ile ilgili önemli adımlar atılmıştır. İlk tespitler, insan lökosit antijen (HLA) grupları ile ilişkilidir. Bu antijenlerin genetik kontrolu, 6. kromozom üzerindeki major histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesiyle düzenlenir.

HLA –A, -B ve –C “class I” antijenlerini, HLA –DR, -DP ve -DQ ise “class II” antijenlerini oluşturur. Dokuların başka canlıya aktarımı sonrası ortaya çıkan immün reaksiyonların önemli bölümünden sorumlu olan bu antijenlerin aynı olması, genetik yapının neredeyse aynı olması anlamına gelmez.

Genel olarak anne-baba bir HLA uygun kardeş bulunması olasılığı %35’dir. Monozigot ikizden yapılan sinjeneik transplant ile ailedeki ortak haplotipe sahip kardeş veya anne- babadan yapılan haploidentik transplant allojeneik transplantın diğer seçenekleridir.

Allojeneik transplantasyon için verici bulma olasılığını artırmak için akraba olmayan vericilerden gönüllü ilik alınması durumunun yaygınlaşması, verici taramasına yönelik büyük organizasyonları gerekli kılmıştır. “Dünya Kemik İliği Verici Birliği” bunlara bir örnektir.

HLA antijen belirlemeleri önceleri sadece serolojik metodlarla yapılırken, DNA analizi ile gerçekleştirilen moleküler tekniklerin kullanıma girmesiyle uyumun daha hassas değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Gelişen metodlar, transplant uygulamalarını bildiren yayınlarda uygunluğun değerlendirme standartlarında farklılığa yol açmaktadır. Uyumsuzluk şüphesi veya aile dışı verici taramasında daha fazla sayıda ve hassas yöntemlere başvurulması gereklidir.

Minör histokompatibilite antijenleri gibi diğer immünogenetik faktörler de transplantın sonuçlarını etkileyebilmektedir

HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN KULLANIMA GEÇMESİ

Doku uygunluğu antijenleri ile ilgili gelişmelerin yanı sıra, antineoplastik ilaçlardaki, antibiyotiklerdeki ve kan ürünü desteğindeki gelişmeler bu yaklaşımı daha etkili ve güvenli bir şekilde bir tedavi opsiyonu olarak uygulamaya teşvik etmiştir.

İmmün yetmezlikli hastalarla başlayıp, kötü seyirli lösemi ve aplastik anemili hastalarla devam eden değişik serilerdeki ümit verici sonuçlar 1970’li yıllardan itibaren yayınlanmaya başlamıştır. Lösemide, konvansiyonel tedavi başarısızlığının ardından uygulanıyor olması, etkisinin kesin olarak değerlendirilmesini güçleştirse de bazı ilerlemiş hastalıklı kişilerde kür elde edilebilmiştir. İlerleyen zamanla, malin ve malin olmayan hastalıklarda daha erken evrede transplant uygulanması eğilimi her hastalık için bir gelişme süreci izleyip uygun endikasyonlara yaklaşılmaya başlanmıştır.

HHT İÇİN KAYNAKLAR

Transplantasyon tarihinin ilk zamanlarından beri çevre kanındaki öncü hücreler ilgi çekmiştir. Bu hücrelerin sayılarının kemoterapi uygulaması sonrası ve/veya hematopoietik büyüme faktörü uygulaması ile artırılabileceği zamanla anlaşılmıştır.

İnsanda HHT için kaynak olarak kullanılmaları, ilk olarak yüksek doz kemoterapi sonrası hematopoietik kurtarma için saklanmaları amacıyla otolog transplantlar için gerçekleşmiştir. Bunu daha sonra allojeneik uygulamalar izlemiştir.

Ameliyathane ve genel anestezi gerektirmemesi, toplanan hücre sayı ve komponentlerini daha net sayma ve kontrol edebilmeyi sağlaması önde gelen avantajlarıdır.

İlk allojeneik periferik kan HHT’undan sonra 20 yıldan fazla zaman geçmekle birlikte, giderek KİT’nun yerini alan bu uygulamanın nüks, hastalıksız yaşam olasılıkları ve immünolojik komplikasyonlara etkisi takip edilmektedir.

Hematopoietik hücre kaynağı olarak kullanılan diğer bir odak kordon kanıdır.

Üç kaynağın (Kİ, çevre kanı, kordon kanı) farklı avantaj ve dezavantajları, kullanım endikasyon ve sıklıklarını belirlemektedir.

Vericiden elde edilen ve hematopoietik hücre içeren materyalle ilgili bazı işlemler toplama sırasında veya daha sonra gerçekleştirilebilmektedir. Otolog transplantlarda malin hücre arındırma (“purging”), allojeneiklerde T hücre arındırması, genel olarak CD34+ hücre seçimi, immünolojik efektif hücre aktivasyonu, gen manipülasyonları bunlara örneklerdir.

Nadir vakalar dışında verici ile ilgili önemli bir komplikasyon bildirilmemiştir.

HAZIRLAMA REJİMİ

Hangi kaynaktan ve vericiden elde edilirse edilsin, hematopoietik hücreleri hastaya vermeden önce bazı hazırlıkların yapılması gerekir.

Hematopoietik hücre transplantasyonu yapılarak iyileştirilmesi hedeflenen hastalığa yönelik olup transplantasyon sırasında uygulanan tedaviler ve işlemin yapılabilmesini sağlayan veya kolaylaştıran uygulamaların hepsine birden hazırlama rejimi denilir.

Öncelikle hastalığın özellikleri ve hematopoietik hücre kaynağının ne olacağı, hazırlama rejimini belirleyen ana unsurlardır.

HHT evrimi sırasında, hazırlama rejimi ilkeleri ve içeriğinde önemli değişiklikler olmuştur. Kemik iliğinin ortadan kaldırılması (miyeloablasyon) farklı yaklaşımlarla ana hedef olagelmiştir.

Kemik iliğinden ortaya çıkan veya orayı işgal eden malinitelerde bu hedef hastalık eradikasyonu içindir. HHT gerektiren bunun dışındaki malinitelerde ise tümörü ortadan kaldırmada ilaçların dozlarındaki miyelotoksisite sınırlayıcılığı engelini aşmak HHT’nun amacıdır. Bu şekilde kür sağlayabilecek yüksek dozlardaki ilaç, HHT desteğinde hastaya verilir. Malin hastalıklar, özellik solid tümörler için yapılan otolog HHT’ndaki esas yaklaşım budur.

Allojeneik transplantta hazırlama rejimiyle hastalık eradikasyonu dışında, başka bir organizmaya ait hücrelerin alıcı tarafından reddinin etkili bir immünosüpresyon ile önlenmesi amacı da vardır.

Allojeneik transplantlarda şart olan immünosüpresyonun şiddeti, tam uyumu olmayan verici veya akraba dışı verici varlığında, ek olarak T hücre spesifik ajanlar veya T hücre arındırılmasından faydalanılarak artırılmak istenilir.

Kemik iliği ve kan hücrelerinin miktar (ağır aplastik anemi), fonksiyon (hemoglobin hastalıkları) veya gelişmelerini (miyelodisplastik sendrom) ilgilendiren bir hastalıkta, yeterli miktarda sağlam hematopoietik hücrenin konuçlanması ile semptomatik iyileşme elde edilebilir. Aynı iyileşme, depo hastalıkları gibi sistemik bazı hastalıklarda sağlam lenfohematopoietik hücrelerin metabolizması ve bunun ürünleri ile beklenebilir. Özellikle kemik iliğinden ortaya çıkan malinitelerde kısmi sağlam hücre yerleştirilmesinden çok, tüm kemik iliği ve diğer yerlerdeki lenfohematopoietik hücrelerin yenileri ile yer değiştirmiş olması hedeflenir.

Otolog transplantlarda malinitenin maksimal redüksiyonu için kemik iliği toksisitesinden çekinmeden yüksek dozda tedavi uygulanması, allojeneik transplantlarda da kemik iliği mikroçevresinde yer açma amacına uygun miyelotoksik ajanların tercih edilmesi, hazırlama rejimlerinin çoğunlukla miyeloablatif özellikleri olmasına yol açmıştır.

Miyeloablatif hazırlama rejimleri, hematopoietik hücre mutlak gereksinimine yol açarlar. Hazırlama rejimi ile miyeloablasyonun oluşması, transplantasyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi oluşturan en önemli faktörlerden birisidir.

Malin olmayan hastalardaki miyeloablatif olmayan rejim uygulamaları, miyeloablasyonun, diğer bir ifade ile de yer açmanın, engraftman için gerekli olmadığını göstermiştir.

Malin hastalıklara yapılan allojeneik transplantların uzun süredeki başarısında, etkili miyeloablasyondan ziyade adoptif immünoterapinin rolü olduğu zaman geçtikçe anlaşılmaktadır. Kürün, verici immün hücrelerinin kalan malin hücrelere karşı reaksiyonu ve onları yok etmesine bağlı olduğu görülmüştür (graft versus tümör etkisi).

Bu durum, hazırlama rejiminde etkili ama az toksik immünosüpresyonun yer aldığı, öncelikle engrafmanı hedefleyen ve gerekirse miks kimerik yapının sonraki donör lenfosit infüzyonları ile desteklendiği, farklı bir transplant modelinin son yıllarda popülarite kazanmasına yol açmıştır (azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri; nonmiyeloablatif transplantasyon).

GVHH Proflaksisi

T hücre arındırması akut GVHH riskini azaltır görünse de, graft rejeksiyonu riskinde artışa ve malin hastalıklarda da hastalık nüksünde artışa sebep olmuştur.

Son zamanlarda bazı hastalarda kontrollu uygulamalarla, ayrılan T hücrelerinin nüks durumunda hastaya verilmesi veya antiviral sensitivite kazandırılarak baştan verilmesi, GVHH gelişmesi halinde bu şekilde ortadan kaldırılabilmelerinin beklenmesi gibi yöntemler denenmektedir.

İlaçla proflakside ana ilaçlar siklosporin (CsA) ve metotreksattır. CsA spesifik olarak T hücre proliferasyonunu, IL-2 üretimini, salınımını inhibe eder, T hücre IL-2 reseptör ekspresyonunu azaltır ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Nefrotoksisite en önemli yan etkisi olup, hipertansiyon, kolestaz, tremor, hirsutizm ve santral sinir sistemi bozuklukları yapabilir. Kan seviyeleri doz ayarlamasında önemlidir. Her ne kadar temel ilaç CsA olsa da, yapılan çalışmalarda, toksisitesi çok daha fazla olan ve proflaksi amacıyla kullanılma mazisi daha eski olan MTX ile kombine edilmesinin GVHH’nı önleme etkinliğini artırdığı anlaşılmıştır. MTX ilk uygulandığı zamanlardaki dozaj ve süreden çok farklı olarak transplant sonrası erken dönemde kısıtlı süre uygulanır.

Mikofenolat mofetil ve takrolimus proflakside kullanılan diğer ilaçlara örneklerdir.

ALT YAPI

HHT en zor organ naklidir. Bu zorluk işlemin bizzat kendisine ait teknik zorluk ve teknolojinin yakından takibinin gerekliliği yanı sıra, yerleşik başarının elde edilmesinin ve komplikasyon riski azalmasının yılları bulduğu işlem sonrası dönemde; takibi yapabilecek deneyimli doktorların mevcudiyetinin, sağlam ve komplike bir laboratuvar desteğinin, kan ve kan ürünleri ile aferez ürünlerini elde edip işleyebilecek ve depolayabilecek teknik ve kapasite yeterliliğinde bir transfüzyon ve aferez ünitesinin, bilgi ve deneyimli bir hemşirelik desteğinin gerekliliğinin de sonucudur.

***“British Committee for Standarts in Hematology Clinical Hematology Task Force”***

*Odalar: Tek kişilik. Özel mutfaklı serviste. Refakatçi iletişiminin ayrı bölümlerde yapılabilmesine imkan verir şekilde tasarlanmış. Allojeneik transplantasyondan sonraki bir yıl içindeki yatma durumlarında yeterli gelecek sayıda. Tercihan laminar hava akımı veya HEPA filtrasyonu içeren. İntravenöz pompa, oksijen, aspiratör, resüssitasyon gereçleri barındıran.*

*Hastane: Hızlı santral venöz girişimin yapılabileceği. Göğüs hastalıkları ve bronkoskopi, diyaliz, yoğun bakım imkanları, nutrisyon ekibi, anestezi, cerrahi, dermatoloji, farmakoloji, mikrobiyoloji, psikiyatri, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans inceleme imkanları olan.*

*Laboratuvar: Rutin biyokimya ve mikrobiyolojik incemelerin yapılabildiği. Kan siklosporin, ve busulfan düzeyleri gibi ilaç ölçümlerinin yapılabildiği. Tam kapasite hematoloji ve kan transfüzyonu özelliklerine sahip. Sitokimyasal tekniklerin uygulanabildiği, sitogenetik analizlerin ve immünofenotiplendirmenin yapılabildiği. Histopatoloji, moleküler biyoloji, viroloji, hücre kültürü, kryobiyoloji, otomatik kan kültürü sistemi üniteleri barındıran. Kan ve kemik iliğinde hücre düzeyinde aseptik manipülasyonları yapmak için ekipman barındıran. Donör kök hücrelerinin klonojenik kapasitelerini, viabilitelerini ve sterilite durumunu değerlendirerek kalite kontrol ölçümlerinin yapılabildiği. Doku tiplendirilmesi analizlerinin yapılabildiği.*

*Radyoterapi Ünitesi: Total vücut ışınlamasının yapılabildiği.*

*Tıbbi Ekip: Yirmidört satlik bakımı idame ettirecek en azından iki hematoloji uzmanı ve iki de eğitimde veya yetişmiş transplant doktoru. Akraba olmayan vericiden yapılan transplantları gerçekleştiren merkezlerdeki hematoloji uzmanlarının allojeneik transplantasyon konusunda en az beş yıl deneyime sahip olmaları gerekmektedir. Bunun dışında en azından üç adet asistan seviyesinde ve günlük rutin takibi idame ettirecek eleman.*

*Hemşirelik: Allojeneik transplantasyonlar konusunda en az altı aylık deneyime sahip olmak.*

*Eczane: Spesifik ünite eczacısı olmalı. Santral sitotoksik ilaç, hematopoietik büyüme faktörleri, antimikrobiyal ajanlar ve antiemetiklerin idamesi sağlanabilmeli.*

*Destek Hizmetleri: Hücre ayırımı yapılabilmeli.*

*Kan Transfüzyonu. Kan ve kemik iliği nakli ünitesinde görevli hematoloji uzmanlarından bir tanesi kan transfüzyonu konusunda özel eğitim almış olup, klinik ve laboratuvar transfüzyon hizmetinden sorumlu olmalıdır. Kan ve gerekli kan komponentleri ile ürünlerinin desteği 24 saat sağlanabilmelidir. CMV seronegatif ve gamma ışınlamalı kan ürünleri hazırlanabilmelidir. Kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve depolanması ile ilgili işlemler yapılabilmelidir.*

ENDİKASYONLAR

Endikasyonların belirlenmesinde teşhis, hastalığın evresi, hasta yaşı ve hücre kaynağının özellikleri ana belirleyicilerdir.

HHT biyolojisi ile ilgili bilgi artışı, olayın standardizasyonunu güçleştirmekte, hatta zaman geçtikçe farklı hastalıklar için yaş grupları değişmekte veya farklı yaş gruplarında farklı teknikler düşünülebilmektedir.

HLA uygun, kardeş vericiden yapılan transplantlarda 60 yaş, akraba olmayan verici olduğunda 50 yaş ve otolog transplantlarda 65 yaş, hasta için kabul edilen, kesin olmayan üst sınırlardır.

Azaltılmış yoğunluklu hazırlama ile yapılan allojeneik transplantlarda 70 yaşa kadar çıkılabilmektedir.

Gelişen uygulama teknikleri ve genişleyen endikasyon sahaları, yaş sınırlarını da etkilemektedir.

HAZIRLAMA REJİMİNDE YER ALAN UNSURLARIN İMMÜNSÜPRESYON DERECELERİ

ÇOK

Total Beden Işınlaması

Yüksek doz cyclophosphamide

Antitimosit globulin

Purin analogları

AZ

Etoposide

Carboplatin

Cisplatin

BCNU

HAZIRLAMA REJİMİNDE YER ALAN UNSURLARIN YOĞUNLUK DERECELERİ

MULTİPOTANSİYEL HKH ve MİKRO ÇEVREYE ETKİ \*

Total Beden Işınlaması

Busulfan

Melphalan

Nitrozüreler (BCNU,CCNU)

Thiotepa

\* Mutlak hücre desteği gereksinimi ortaya çıkar.

PROGENİTOR HÜCRELERE ETKİ \*

Cyclophosphamide

Ifosfamide

Etoposide

Mitoxantrone

Doxorubicine

Cisplatin

Carboplatin

Cytarabine

\* Uygulanmalarından sonraki 4-6 haftalık sürede otolog toparlanma gerçekleşebilir.

HHT UYGULANAN DURUMLARA ÖRNEKLER

Akut miyeloblastik lösemi, Akut lenfoblastik lösemi

Kronik miyeloid lösemi

KML dışındaki miyeloproliferatif hastalıklar

Miyelodisplastik sendrom

Multipl miyelom

Kronik lenfositik lösemi

Hodgkin dışı lenfoma

Hodgkin hastalığı

Meme kanseri

Germ hücreli tümörler

Over kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri

Nöroblastom

Ağır aplastik anemi

Fanconi anemisi

Talasemi

Orak hücre hastalığı

Konjenital immün yetmezlikler

HIV infeksiyonu

Otoimmün hastalıklar

Metabolik hastalıklar

Amiloidoz

Paroksismal noktürnal hemoglobinüri

Diamond-Blackfan sendromu

Shwachman-Diamond sendromu

Diskeratoz konjenita

Glanzmann trombastenisi

Konjenital amegakaryositik porfiri

İdiopatik hipereozinofilik sendrom

Langerhans hücreli histiyositoz ve hemofagositik lenfohistiyositoz