

Hematopoetik kök hücrelerin klinik kullanımı

Clinical use of hematopoietic stem cells

Mutlu Arat

Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Hematopoetik kök hücreler (HKH) klinik olarak 1950'lerden beri kullanılmaktadır. Kemik iliğinin benign rahatsızlıklarında (Örn. Edinsel ağır aplastik anemi, Fankoni anemisi, Talasemi majör, Orak hücreli anemi gibi) terapötik ve malign rahatsızlıklarında postremisyon tedavi konsolidasyonu amaçlı kullanıma rutin olarak girmesi yetmişli yıllara doğru olmuştur. Yılda artık 10-80 bin HKH nakli yapılmakta olup, bir milyonuncu nakil yakın zamanda yapılmıştır. Ülkemizde yapılan işlemlerde son beş yıl içerisinde nakil merkezi sayısı ikiye katlanmış ve toplam nakil sayısı 3.000'lere ulaşmıştır. Bu evrensel ve standart tedavi yönteminin başarısı, onarım tıbbi amaçlı çalışmaların da hızlanmasına yol açmıştır. Kardiyoloji bu alanda başı çekmiş, takiben nörolojik bilimler ve karaciğer rahatsızlıklarında kemik iliği veya çevre kanı tabanlı HKH'lerin çeşitli rahatsızlıklarda deneysel amaçlı klinik kullanımının arttığı gözlenmiştir. Ülkemizde de bu konuda az sayıda klinik araştırma yapılmıştır. Bu konuda erişkin kök hücrelerin, mezenkimal kök hücreler (MKH) dışında standart klinik kullanımına ait bir gelişme yaşanmazken, MKH ve diğer erişkin ve embriyonik kök hücrelerin onarım tıbbındaki araştırmaları olanca hızıyla devam etmektedir. Ülkemizde HKH nakli yayınlanmış standart evrensel endikasyonlarda uygulanmakta ve geri ödenmekteyken, hematoloji dışı erişkin HKH'lerin kullanımı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yasal iznine tabidir. Diğer yandan embriyonik kök hücrelerin klinik kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Bu derlemede standart klinik kullanım, endikasyonları, tipleri, sık komplikasyonları ile ülkemizde yürütülmüş olan HKH tabanlı onarım tıbbi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Hematopoetik kök hücreler; klinik kullanım; mezenkimal kök hücreler.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cells (HSC) have been used clinically since the 1950s. Towards the seventies, they have been started to be used routinely for therapeutic purpose in benign disorders of bone marrow (e.g. acquired severe aplastic anemia, Fanconi anemia, Thalassemia major, sickle cell anemia) and for postremission treatment consolidation purpose in malign disorders of bone marrow. Currently, 10 to 80 thousand HSC transplantations are performed annually and the one millionth transplantation was performed recently. Regarding the procedures performed in our country, the number of transplantation centers doubled during the last five years and the total number of transplantations reached 3,000s. The success of this universal and standard treatment method has accelerated studies on regenerative medicine. In this respect, cardiology has led the way, followed by neurological sciences and liver disorders and it was observed that the clinical use of bone marrow or peripheral blood HSCs for experimental purpose in various disorders has increased. In our country, a limited number of clinical research has been conducted on this subject. Hereof, while there is no development involving the standard clinical use of adult stem cells except for mesenchymal stem cells (MSC), researches on MSC and other adult and embryonic stem cells in regenerative medicine are ongoing at full speed. In our country, while HSC transplantation is performed in published standard universal indications and reimbursed, usage of non-hematologic adult HSCs is subject to legal permission from Turkish Republic's Ministry of Health. On the other hand, clinical use of embryonic stem cells is forbidden completely. In this review, we aimed to overview HSC based regenerative medicine approaches conducted in our country in terms of standard clinical use, indications, types, and frequent complications.

Keywords: Hematopoietic stem cells; clinical use; mesenchymal stem cells.

Akış:

- 1- Hematopoetik kök hücre (HKH) nakli tarihçesi
 - a. Dünyada
 - b. Ülkemizde
- 2- Allojenik kök hücre (KH) nakli
 - a. Kime, ne zaman?
 - b. Hangi kök hücre kaynağı?
 - c. Süreç
- 3- Otolog HKH nakli ve yüksek doz tedavisi
 - a. Kime, ne zaman?
 - b. Süreç
- 4- Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları
 - a. Erken komplikasyonlar
 - b. Graft versus host hastalığı (GVHH, greftin vericiye karşı atağı)
 - c. Geç komplikasyonlar
- 5- Ülkemizde HKH naklinin durumu
- 6- Hematopoetik kök hücrelerin hematoloji dışı onarım tıbbında klinik uygulanması konusunda ülkemizden seçilmiş çalışmalar
- 7- Sonuç

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ TARİHÇESİ

Dünyada (ALLO)

Erken klinik çalışmalar 1950'li yıllarda başladı. Fare çalışmalarını Don Thomas'ın 1957'de yayınlanan altı hastalık olgu serisi izler. 1959'da aynı ekip tek yumurta ikizinden akut lösemi olgusuna başarılı bir sinjeneik HKH nakli gerçekleştirmiştir. 1950 sonrası atom bombası üretimi, ve ortaya çıkan reaktör kazaları bilim insanlarını ölümcül radyasyondan korunma ve hasarların toparlanması konusunda deneysel çalışmalara yönlendirmiştir. Hayvan çalışmaları GVHH tanımı ve nedenlerini tanımamızı, yamanma için gerekli radyasyon ve hücre dozu, alıcı-verici köpek doku grubu uyumunun önemi vb. konularda bilgi akışı sağlamıştır. Medawar ve Burnett tarafından edinsel immüno- lojik tolerans kavramı tanımlanmıştır ve 1960'da Nobel ile ödüllendirilmiştir. İnsan lökosit anti- jeni (HLA) doku gruplarının tanımlanmasında benzer yıllarda Dausset ve van Rood tarafından başarılmıştır. Metotreksat ve takiben siklosporin immünosüpresyonun devamlılığı için kullanılma-

ya başlanmıştır. İlk klinik nakil ekibi Don Thomas önderliğinde 1967'de Seattle'de kurulmuştur. Bu ekip 1969'da blastik krizde KML olgusuna ilk naklini yapmıştır. 1972'de ilk defa ağır aplastik anemili bir olguya başarılı allojenik HKH nakli yapılmıştır. Santos endoksanın hazırlık rejimin- de kullanımını optimize etmiştir, halen bu rejim tabanlı uygulamalar günümüzde başarı ile kulla- nılmaktadır. Seattle grubu ilk olgu serisini 1975'de ve son dönem akut lösemileri içeren 100 hastalık nakil serilerini de 1977'de yayınlamıştır. Bu has- taların 13'ünün uzun sağkalımı ve plato çizmeleri, tedavinin küratif bir yaklaşım olabileceğinin ilk kanıtı olmuştur. Mathé adoptif immünoterapi ve greftin lösemiye karşı etkisi (graft versus lösemi) tanımlarının tarifini yapmıştır. Hansen 1979'da ilk uyumlu akraba dışı kemik iliği naklini gerçe- kleştirerek, akraba dışı gönüllü verici bankalarının kurulması gerekliliğini ortaya koymuştur. Büyüme faktörlerinin tanımlanması takiben periferik KH ve son olarak da kordon kanı KH kullanılarak HKH nakli, yılda 55-60 bin hastaya günümüzde başarı ile uygulanmaktadır.^[1]

Dünyada (OTO)

Otolog HKH desteğinde yüksek doz kemoterapi 1958'den itibaren bildirilmektedir. Temel hipotez olarak üç farklı fazda tedavi şiddetinde doz artı- rımının etkilerinin önlenmesi düşünülmüştür. İlk fazda kemik iliğinde kalıcı hasar ortaya çıkmazken, ikinci doz fazında kalıcı kemik iliği (Kİ) hasarına bağlı ölüm ve üçüncü fazda ise diğer organ toksisi- telerine bağlı ölüm izlenmektedir. İkinci fazla HKH desteği verilerek yüksek doz tedavi yapılması hedef- lenmektedir. Lenfomada kullanımı ilk McFarland tarafından bildirilmiş, gliserolün ve takiben de dimetil sülfoksitin donmada koruyucu etkisi anla- şılmıştır.

Sheridan'ın çalışmalarını takiben granülosit kolo- ni stimülan faktör ve granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün HKH toplanması için etkinliği anlaşılmış ve günümüzde periferik kök hücre kul- lanımı günlük hayatın bir parçası olmuştur. Otolog HKH'den malign hücrelerinin ayıklanması konu- su her zaman temel ilgi odaklarından biri olmuştur. 1980'li yıllarda lenfomalarda yapılan çalışmalar, tedaviye dirençli olgularda yanıtın düşük fakat duyar- lı olanlarda yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer deneyim miyelomda yüksek doz melfalan kullanımı ile yaşanmıştır. Akut ve kronik lösemilerde işlem denenmiş ama standart bir tedavi yöntemi olarak

henüz seçilmiş olgularda uygulanmaktadır.^[2] Erişkin hematologlar halen çoğunlukla (%60-70) Otolog HKH nakli yaparlarken, pediatriye olguların %95'den fazlasını allojenik HKH nakilleri oluşturmaktadır.

Ülkemizde

1980'ler öncesinde HKH nakli başlamasına rağmen resmi kayıtlarda 1984'de nakillerin başladığı izlenmektedir. Nakil merkezi sayısının 1990'lar sonrası arttığı, ilk otolog ve allojenik periferik HKH nakli, kordon kanı nakli ve indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimlerinin çağdaşları ile benzer dönemde ülkemizde uygulamaya girdiği görülmektedir.^[3] Akraba dışı nakillere 2000'li yıllarda başlanmış olmakla birlikte akraba vericiler hala %85'e yakın sıklıkla kullanılmaktadır.^[4] Ulusal akraba dışı gönüllü verici bankasının henüz ülkemizde kurulmamış olması, TÜRKÖK projesinin yapılanmasının tamamlanmaması, evrensel ölçülerde alternatif verici kullanımını önlemiştir. Kordon kanı bankacılığının otolog tabanlı başlaması da bu konuda ülkemizde yetkin kordon kanı bankası yapılanmasını engellemiştir. Bu ciddi engel ve sınırlamalar, yurtdışı bankaların yoğun kullanımı ile çözülmeye çalışılsa da HKH'ye erişim süreci 4-6 ayı bulmaktadır.

Haploidentik (1'den fazla antijen, uyumsuz) akraba vericiden nakillerde ise 2000'li yıllarda infüzyon sonrası endoksan kullanımı ve işlenmemiş kemik iliği ve çevre kanı HKH nakli başarısı, ülkemizdeki merkezleri de bu seçeneği yoğun olarak kullanmaya yöneltmiştir.

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Kime, ne zaman?

Halen en sık kullanım alanı birinci tam remisyonunda akut lösemilerdir, diğer hastalık safhasında akut lösemiler ve miyelodisplastik sendromlar takip etmektedir. Bu hastalık grubunu lenfoproliferatif hastalıklar takip etmektedir. 2000'li yıllara kadar sıra başı endikasyonlardan olan kronik miyelositer lösemi tirozin kinaz inhibitörleri ile sağlanan devrimsel başarı ile ilk sıra tedavi seçimi olarak nakil endikasyonu listesinden düşmüştür. Kalıtsal ve edinmiş kemik iliği yetmezliği olanlar, hemoglobinopatiler ve kalıtsal metabolik hastalıklar diğer endikasyonları oluşturmaktadır.^[5]

Hangi kök hücre kaynağı?

Gelişme sürecinde kemik iliği HKH kullanımı günümüzde %75'e oranda periferik kan HKH'ye

dönmüş durumdadır (Gratwohl BMT, 2008). Yakın zamanda pediatrik olgularda daha ağırlıklı olmak üzere, özellikle çift-kord nakillerinin de uygulamaya girmesi ile kordon kanı nakillerinde büyük bir artış izlenmektedir. Her üç HKH kaynağı farklı özelliklere sahiptir. Kök hücre kaynaklarının önemli farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.^[6]

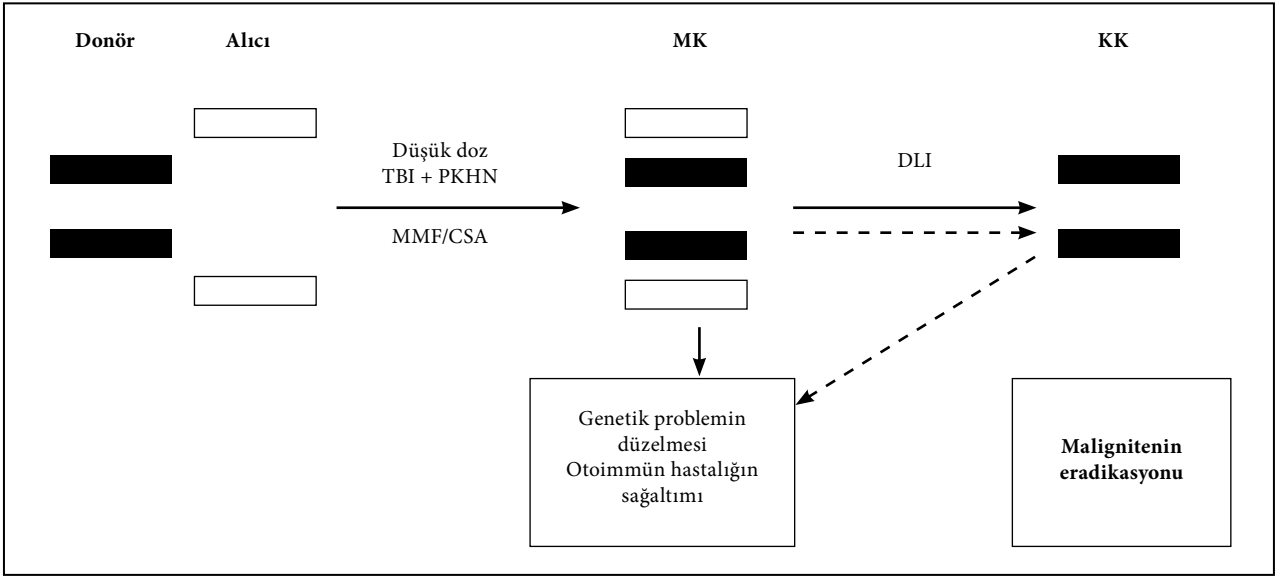
Süreç

Hastaya allojenik kök hücre naklinin yararlı olacağına karar verildikten sonra hastaya HLA doku grubu uyumlu verici aranmaya başlanır. Öncelikle akraba, sonra akraba dışı veya kordon kanı kökenli kök hücre bulunduktan sonra, işlem konusunda alıcı-verici onamını takiben hazırlıklar yapılır. Hazırlıklar sonrası hasta ünite içine alınır ve hazırlık rejimi verilerek yeniden immün ve hematolojik verici kökenli bir yapılanma sağlanmaya çalışılır. Bu amaçla standart olarak ablatif, kemik iliğini tamamen baskılayıcı rejimler kullanılırken, 1998 sonrası indirgenmiş hatta ablatif olmayan rejimler ile dahi yeniden yapılanmanın sağlanabileceği, bunu sağlamak amacı ile donör lenfosit infüzyonlarından faydalanabileceği anlaşılmıştır. Hazırlık rejimlerinin temel hedeflerine nasıl ulaştıkları Şekil 1'de betimlenmiştir. Nakil sonrası aplazik (hücre sayımlarının tamamen sıfırlandığı) bir transfüzyon bağımlı dönemi takiben, ikinci hafta sonu üçüncü hafta başında yamanma (engrafman gerçekleşir) ve naklin birinci fazı tamamlanmış olur. Taburcu sonrası ilk 100 gün ikinci fazı ve takip eden dönem geç nakil fazını oluşturur.

Tablo 1. Kök hücre kaynaklarının önemli farklılıkları^[6]

Kök hücre kaynağı	Özellikler
Kemik iliği	Genel anestezi altında toplanır Sınırlı sayıda HKH içerir Ortanca çekirdekli hücre: 2x10 ⁶ /kg Ortanca CD34+ hücre: 2.8x10 ⁶ /kg Ortanca T-lenfosit: 2.2x10 ⁷ /kg
G-CSF mobilize periferik kan kök hücre	Kolay toplanır Genel anestezi gereği yoktur G-CSF'ye bağlı yan etkiler görülebilir Yüksek hücre sayısı vardır Ortanca çekirdekli hücre: 9x10 ⁶ /kg Ortanca CD34+ hücre: 7x10 ⁶ /kg Ortanca T-lenfosit: 27x10 ⁷ /kg
Kordon kanı	Toplanması kolay ve zararsızdır Dondurulmuş ünitelere kolayca ulaşılabilir Bulaşılabilir hastalık riski düşüktür Parsiyel HLA uyumu kabul edilebilir Hücre sayısı sınırlayıcı unsurdur Ortanca çekirdekli hücre: 0.3x10 ⁶ /kg Ortanca CD34+ hücre: 0.2x10 ⁶ /kg Ortanca T-lenfosit: 0.4x10 ⁷ /kg

HKH: Hematopoetik kök hücre; G-CSF: Granülosit koloni stimulan faktör; HLA: İnsan lökosit antijeni.



Şekil 1. Malign ve malign olmayan hastalıklarda mikst kimerizm sağlanmasının temelleri ve takipte komplet kimerizm sağlanması hedefi. Hazırlık rejimleri ile alıcıda bir verici kaynaklı yapılanma (kimera) sağlanmaktadır. Bu yapılanmanın kararlılığı kullanılan immün süpresyon ve DLI ile biçimlendirilmekte ve özellikle malign hastalıklarda tek hedef olan %100 verici kökenli yapılanma (komplet, tam kimerizme) ulaştırılmaktadır. Malign olmayan hastalıklarda kararlı karmaşık (mikst) kimerik yapı hastalığın düzeltilmesine etki yapmakta ve transplantın başarısını sağlamaktadır. Fakat malign hastalıklarda bu olanaklı olmayıp hızlı şekilde karmaşık kimerik yapı artarak alıcı kökenli, malign hücreler artmakta ve greft kaybedilmektedir. TBI: Total beden ışınlanması; KK: Komplet kimerizm; PKHN: Periferik kök hücre nakli; MMF: Mikofenolat mofetil; CSA: Siklosporin A; MK: Mikst kimerizm; DLI: Donör lenfosit infüzyon.

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİSİ

Kime, ne zaman

Otolog HKH nakli ve yüksek doz tedavisi öncelikle miyelom olgularında, takiben Hodgkin dışı- ve Hodgkin lenfomalarda kullanılmaktadır. Solid tümörler (özellikle nöroblastom ve germ hücreli tümörler) ve akut lösemilerde bunları takip etmektedir. Yaş faktörü olarak 65 üst sınır kabul edilmekle birlikte hem allo HKH hem de oto HKH nakli için yürütülmekte olan yaş <75'e kadar klinik araştırmalar vardır. Altmış beş yaş sonrası yapılan otolog HKH nakillerinde hasta seçimi önemli olup, serilerde mortalite bu sınırdan sonra artmakta, ama işlem yanıtı değişmemektedir. Hastalığın remisyonunda veya tekrarı (relaps) sonrası kemoterapiye duyarlı fazda olması arzu edilen bir durum olmasına rağmen, dirençli olgularda da otolog HKH nakline bazı seçilmiş olgularda baş vurulabilmektedir. Başarı oranı duyarlı olgularda %50-70'lerde iken, dirençli olgularda %20-40'larda kalmaktadır.

Süreç

Dört aşamadan geçilir. Her aşama için bir öncekinin başarı ile tamamlanması ve hedefe ulaşılması gerekmektedir. Allo HKH nakli aksine çok kademeli bir yatış trafiği ve takvimi gerektirir. Birinci aşama hücre toplanması, işlenmesi ve saklanmasıdır. Bu aşamada %98'in üzerinde periferik kan HKH'de toplanmaktadır. Yıllardır toplanan hücrelerden farklı yöntemler ile KH saflaştırılması ve tümör hücrelerinin arındırılması denenmişse de başarılı klinik sonuçlar alınamamıştır. İkinci aşamada hasta ünite içine alınır ve yüksek doz tedavi uygulanır (total beden ışınlanması (TBI) içerebilir veya içermeyebilir). Takiben üçüncü aşamada dondurularak saklanmış hastaya ait ürün çözülür ve hastaya infüze edilir (OHKH nakli). Son aşamada hastada aplazi gelişir, destek tedavisi uygulanır, hücreleri toparlanınca hasta taburcu edilir.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ KOMPLİKASYONLARI

Erken komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli zengin bir komplikasyon yelpazesine sahiptir. Bunda kullanılan

Tablo 2. Akut ve kronik graft versus host hastalığı tanımı, ayırıcı özellikleri

Kategori	Zamanlama	AGVHH özellikleri	KGVHH özellikleri
Akut graft versus host hastalığı			
Klasik	<100 gün	Var	Yok
Israrcı, tekrarlayan, geç başlayan	>100 gün	Var	Yok
Kronik graft versus host hastalığı			
Klasik	Zaman sınırı yok	Yok	Var
Overlap sendromu	Zaman sınırı yok	Var	Var

AGVHH: Akut graft versus host hastalığı; KGVHH: Kronik graft versus host hastalığı

hazırlık rejiminin ve kullanılan immünsüpressif ajanlar en büyük paya sahiptir. Başlıca komplikasyonlar hemorajik sistit (mesane endotelinin viral enfeksiyonlar veya hazırlık rejimi nedeni ile etkileneğine bağlı sürekli kanlı idrar), hepatik veno oklüzif hastalık (hazırlık rejimine bağlı bir vasküler kökenli toksisite, hastalarda sarılık, sıvı toplanması ve ağırlı karaciğer büyüklüğü ile kendini gösterir), kapiller kaçak sendromu (damar içi sıvının damar dışına sızması), engrafman sendromu (proenflamatuvar sitokinlerin engrafman öncesi salınımına bağlı ateş, ciltte döküntü ve akciğerlerde sıvı toplanması), nakile bağlı trombotik mikroanjyopati, difüz alveoler hemoraji ve idiyopatik pnömoni sendromudur. Hazırlık rejimine bağlı endotel aktivasyon ve hasar ana fizyopatolojik mekanizmadır. Çoğu hastanın hayatını tehdit eder. Enfeksiyonlar naklin değişmez bir parçasıdır. Hastalar nakil öncesi ve sonrası hem korunma hem de tedavi amaçlı bakteriyel, viral ve mantar kökenli enfeksiyonlara karşı yoğun ajanlar kullanırlar. Oral ve gastrointestinal sistem mukozası tedavi sırasında tamamen harap olur ve hastalar “panmukozit” diye adlandırılan bu dönemde ağız yolu ile beslenemedikleri için damar yolu ile beslenirler ve ağız kesici gereksinimleri ortaya çıkar.^[7] Engrafmanla birlikte bu mukozit de toparlanır, yeniden mukozaya bütünlüğü sağlanır.

Graft versus host hastalığı (greftin vericiye karşı atağı)

Graft versus host hastalığı gelişmesi için üç temel durum immünokompetan hücre verilmesi, hasta-verici arası HLA uyumu ve infüze edilen hücrelerin konakçı tarafından elemine edilmesi sayılabilir. İlk 100 gün içinde gelişen cilt, gastrointestinal yolak mukozası ve safra yollarını hedef alarak gelişen müdahale edilmez ise ölümcül olabilecek durum üç safhada gelişmektedir. Birinci safhada hazırlık rejimi etkisi ile konakçı dendritik hücreleri aktive olmakta, epitelyal hasar meydana gelmektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), adezyon molekülleri ve lipopolisakkaridler önemli rol oynama-

maktadır. Takiben verici T hücre aktivasyonu gelişmekte (ağırlıklı olarak CD4+), IL-2, interferon gama (IFN gamma) aktif rol görmektedir. Son hücresel ve enflamatuvar efektör fazda hasar gelişmektedir. Sitotoksik T lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler oluşan sitokin fırtınasında (TNF- α , IL-1 ve nitrik oksit) dokulara zarar vermektedir. Yeni akut ve kronik GVHH sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir.

Graft versus host hastalığı gelişmesi için risk faktörleri verici ve alıcı kökenli olabilir. Verici HLA doku grubu uyumu, cinsiyet uyumsuzluğu (kadından erkeğe), alloimmünizasyon (doğumlar, kan transfüzyonu), kök hücre kaynağı (PK>Kİ>KK) önemli verici kökenli unsurlardır. Alıcının ileri yaşı, hazırlık rejimi ve GVHH korunma yöntemi de alıcı kökenli değişkenlerdir. Tabı histopatolojik ve klinik veriler ışığında konur, sıklıkla yapılan derecelendirme sonrası (klinik tabanlıdır) hastalara kortikosteroidler başta olmak üzere yoğun immünsistemi baskılayıcı ajanlar verilir. Graft versus host hastalığı gelişmelere rağmen hala erken ve geç ciddi bir hastalık tekrarı dışı morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.^[8]

Geç komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar olarak altıncı aydan sonra çıkan, ömür boyu gelişen ve gelişme olasılığı olan durumlar ele alınmaktadır. Artık 50 yıldır uygulanan bu yaklaşımla tedavi edilmiş 10-20’li yıllarını tamamlamış binlerce hasta vardır. Geç kanser ve geç nakil sağkalımı ve takibi, hastaların yaşam kalitesi artık çok önemsenmekte ve yakın takip edilmektedir. Olgularda ikincil kanser gelişimi bilinen ve beklenen bir geç yan etki iken, yakın zamanlarda bu olgularda sık metabolik sendrom, kardiyovasküler sorunlar ve hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir. Tablo 2’de geç yan etkiler ve takipleri özetlenmiştir.^[9,10] Nakil alıcıları hastalıkları açısından 5-6 yıl sonra kür sayılmalarına rağmen hiçbir zaman toplumdaki yaşlıları kadar bir yaşam beklentisine sahip değildirler. Kapsamlı bir geç yan etkiler kliniğinde ömür boyu takipleri önerilir (Tablo 3).

Tablo 3. Geç yan etkilerin özeti. Başlıca risk faktörleri, tarama önerileri, danışma ve korunma önerileri⁽⁹⁾

Geç yan etki	Ana risk faktörleri	Tarama	Danışma	Korunma	Tedavi
GVHH-enfeksiyonlar	HLA uyumsuzluğu Verici kaynağı İmmün yapılanmada kayma	Tam kan sayımı Lenfosit alt tipleri immünglobulinler CMV takibi	Aşılama takvimi Fonksiyonel aspleni dikkate alınmalı	Antibiyotik profilaksi PCP profilaksi	Patojen saptandığı anda endikedir
Tiroid disfonksiyonu	Lokal ışınlama TBI	TSH, sT3		TBI'nın fraksiyone (bölünerek) uygulanması	Hipotiroidin T4 ile tedavisi
Gelişme geriliği	Kafa ışınlaması ve TBI	Gelişmeyi takip et (özellikle pubertal dönem) Büyüme hormonu (gerilik varsa tekrar tekrar)	Çocukluk ve ergen dönemde düzenli kontroller şarttır	Pubertenin uyarılmasının takvimi	Endokrinoloji tavsiyesine göre büyüme hormonu tedavisi
Fertilite ve gonadal yetmezlik	TBI İleri yaş	FSH, LH Erkeklerde testostereone Erkeklerde nakil sonrası semen analizi	Nakil sonrası gelişme olasılığı Gerekli ise kontra sepsiyon	Sperm dondurulup saklanması Embriyo veya oosit bankacılığı	Gerekli durumlarda hormon replasmanı
Hava yolu komplikasyonları	Kronik GVHH TBI	Klinik değerlendirme Pulmoner fonksiyon testleri Gereğinde radyolojik inceleme	Sigardan kaçınmak Aşılama takvimi	Viral enfeksiyonlardan uzak durmak: influenza, RSV, vb.	Steroidler, bronkodilatörler GVHH tedavisi Enfeksiyonların tedavisi
Kardiyak komplikasyonlar	Antrasiklinler	Kan basıncını kontrol et Kardiyak ritim Kardiyak fonksiyon			Kalp pili Nakil (?)
Kardiyovasküler komplikasyonlar	TBI GVHH (?)	Kan basıncını kontrol et kilo (VKI) Lipid profili Glukoz toleransı	Sağlıklı yaşam tarzı Düzenli egzersiz KV risk faktörlerinin tedavi/ önlenmesinde uyum	KV risk faktörlerinin tedavisi	
Renal komplikasyonlar	Kalsinörin inhibitörleri	Kan basıncını kontrol et serum kreatinin ve GFR, idrar sedimenti, proteinüri		Kalsinörin inhibitörleri doz ayarlanması, diğer seçeneklere geç	Diyaliz Böbrek nakli
Karaciğer komplikasyonları	HCV enfeksiyonu Demir yüklenmesi	Karaciğer fonksiyon testleri Tedavi sırasında HCV takibi ferritin Risk altındaki hastalarda KC biyopsisi	Tedavi uyumunun önemi (HCV enfeksiyonu)	Flebotomi veya demir şelasyonu	Peg-interferon alfa ve ribavirin tedavisi HCV enfeksiyonunda düşünülebilir

HLA: Human lökosit antijeni; CMV: Sitomegalo virüsü; TSH: Tiroid stimulan hormon; TBI: Total beden ışınlaması; FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon; GVHH: Graft versus host hastalığı; RSV: Respiratuvar sinsiyal virüs;
KV: Kardiyovasküler; GFR: Glomerüler filtrasyon; HCV: Hepatit C virüsü; KC: Karaciğer.

ÜLKEMİZDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN DURUMU

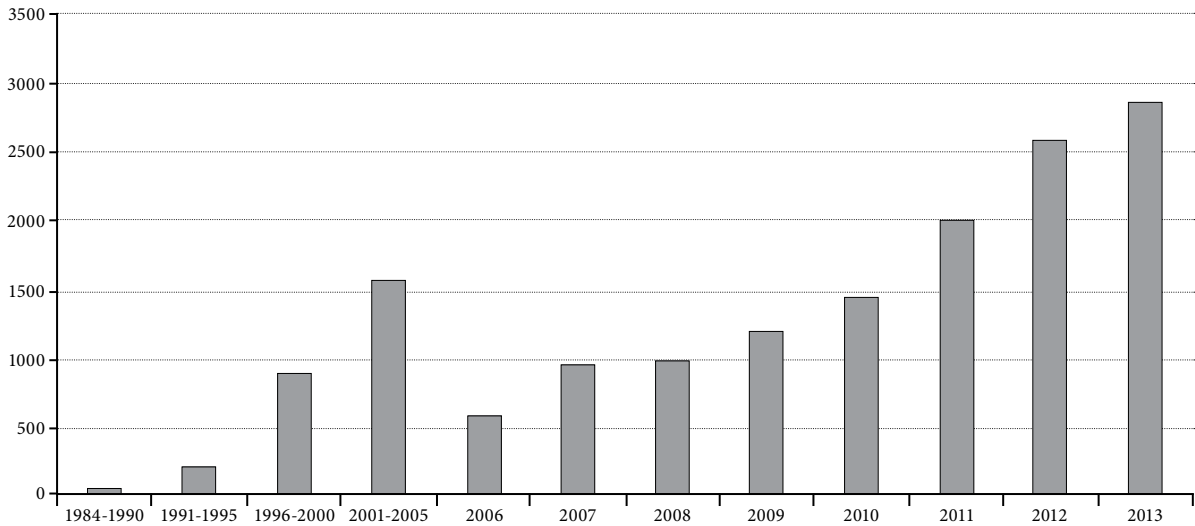
Ülkemizde HKH nakli kayıtlara göre 1980'ler sonrası başlamıştır. 1990'lı yıllarda artan nakil sayısı ve merkez sayısı günümüzde 30'u aşmıştır. Ülkemizde nakil merkezi/ekibi yoğunluğu her 10 milyon nüfus için ikiden, üçe son yılda çıkmış olmakla birlikte batı Avrupa'daki on merkez değerinin oldukça altındadır.^[11] Yapılan nakil sayısı son zamanlarda 1000'i geçmiştir. 1984'den beri yapılan Türk Transplant Veri Kayıt Sistemi'ne (TTR) kayıtlı 24 merkezin 2007 yılı sonuna kadar bildirmiş olduğu 4329 nakilde allojenik ve otolog nakil sayılarının dağılımının hemen hemen eşit olduğunu izlemekteyiz (sırasıyla %49 ve %51) (Şekil 2). Ülkemizde nakil endikasyonları ve eğilimi EBMT'nin (European Society for Blood and Marrow Transplantation) yıllık yayınlanan Avrupa Nakil Aktivitesi Taraması ile uyumludur.^[4] Fakat 10 milyon nüfus başına yapılan allojenik nakil sayısı henüz 200 dolayında olup beklenenin altındadır. Avrupa ülkelerinde nakil hızlarını etkileyen unsurlar ekonomik (nüfus başına düşen milli gelir, nüfus başına düşen sağlık harcaması, sosyal güvence sistemi), lojistik (ekip yoğunluğu ve dağılımı) ve yöresel (hastalık prevalansı, alt yapı, yürüyen çalışmalar) olarak sıralanabilir.^[12,13]

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİN HEMATOLOJİ DIŞI ONARIM TIBBİNDA KLİNİK UYGULANMASI KONUSUNDA ÜLKEMİZDEN SEÇİLMİŞ ÇALIŞMALAR

2000'li yıllar ile birlikte başlayan erişkin kök hücrelerin ve kemik iliği kökenli MNH ve MKH'lerin klinik hematoloji dışı kullanımına ülkemizde de büyük rağbet olmuştur.

Kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi

Ege Ü.T.F.'den Özbaran ve ark.^[15] altı iskemik kalp hastasında otolog periferik kök hücre mobilizasyonunu takiben toplanan hücrelerinin açık kalp cerrahisi ile iskemik alanlara uygulanmasını paylaşmıştır. Takiben Ankara Ü.T.F.'den Durdu ark.^[16] iki ardışık büyük seriyi yayınlamışlardır. İlk yürüttükleri 28 tromboangitis obliterans olgu serisinde otolog kemik iliğinden elde edilmiş mononükleer hücreler (MNH) ince iğneler ile hastaların hasta olan bölgelerine kas içi uygulanmıştır. Diğer bir iskemik kardiyomiopati çalışmasında ekip aynı yöntemle elde edilen MNH'yi açık cerrahi ile revaskülarize edilemeyecek miyokard alanlarına ve interventriküler septuma 25 hastada uygulamıştır. Bu konuda beş yıllık sağkalım verilerini paylaşmış ve erken dönemde görülen pozitif etkinin uzun dönemde fark yaratmadığını paylaşmıştır.^[17]



Şekil 2. Ülkemizde 1984'den beri yapılan hematopoetik kök hücre nakillerinin yıllara göre dağılımı. 1984'de başlayan EBMT'de kayıtlı hematopoetik kök hücre nakli aktivitesi 1990'lı yılları takiben belirgin artış göstermiştir. 2005'e kadar beş yıllık dönemlerin toplu rakamları verilmiş, 2006 ve 2007 yılları bireysel olarak gösterilmiştir. 1995 sonrası 200/yıl, takip eden beş yıllık dönemde 300/yıl nakil hızına erişilmiş, 2000'li yıllarda bu rakam ilk defa 500/yıl üzerine çıkmıştır. 2007'de 1000/yıl 2011'de 2000/yıl hızına, erişilmiştir (Turkish Transplant Registry ve TCSB Doku ve Kök Hücre Nakli, verileri). EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Nörolojik bilimler

Bu konuda çok ilginç bireysel uygulamalar kongrelerde paylaşılacak şekilde ülkemizden iki yazı ön plana çıkmaktadır. Birincisi Ankara ÜTF'den Deda ve ark.nın^[18] hayvan çalışmasıdır. Çalışmada spinal kord hasarı yaratılıp *in vivo* ve post mortem MNH ve MKH'lerin işaretlenmiş hücrelerle takibi yapılmıştır. İkinci çalışma ise 13 amiotrifil lateral skleroz hastasına C1-2'den laminektomi yapılarak direkt beyin sapına Kİ kökenli MNH uygulanmasıdır.^[19]

Yakın zamanlarda hayvanlarda iskemik kolon anastomozu modelinde Kİ kökenli MKH kullanımı Adaş ve ark.^[20] tarafından yayınlanmıştır.

SONUÇ

Otolog HKH nakli ve yüksek doz kemoterapi özellikle lenfoma ve miyelom olgularında seçilmiş olgularda standart tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir. Mortalitede yıllar içinde sağlanan ciddi düşüş başarıya da yansımıştır. Hastalığın tekrarı halen en büyük sorun olmaya devam etmektedir. İşlem küratif değil zaman kazandırıcı ve tedavi yanıtını pekiştiren bir yaklaşım olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki hastalık grubunda geliştirilen ve kullanım şansı bulduğumuz yeni ajanların otolog HKH naklinde kullanılması gelecekte bu işlemin başarısını artırabilecek ya da işlemin yapılması gereğini ortadan kaldıracaktır. Allojenik HKH nakli 21. yüzyılda daha güvenilir, az toksik ve verimli hale geldiyse de %10-30 kadar düşürülebilmiş seçilmiş hastalarda %10 altına inmiş nakle bağlı mortalite yine de büyük sorun olmaya devam etmektedir. Son 20 yıllık seyirde hazırlık rejimine bağlı mortalite, indirgenmiş yoğunlukta yaklaşımlar, destek tedavilerdeki gelişmeler ve HLA tiplendirilmesindeki hassasiyet ile önemli ölçüde azalmasına rağmen, graft versus host hastalığı, hastalık tekrarı sıklığı bir türlü %30'dan daha aşağı inmeyen, azalan yaşam kalitesi ve ikincil gelişen kanserler önemli sorunlar olarak devam etmektedir. Bu maddi ve manevi bedeli yüksek, emek yoğun, multidisipliner küratif yaklaşım bilinmeyenleri ile araştırmacıları cezbetmeye devam edecektir. Ülkemizde nakil sayısı beklenenin altında olmakla birlikte, Avrupa'da rekor hız artışı göstermektedir. Ülke nüfusu 20 milyon üstünde olan sekiz ülkenin karşılaştırılmasında ülkemiz toplam hız olarak halen en arkadadır.^[14] Merkez/ekip sayısının ve çoğ-

rafi dağılımının düzeltilmesi, merkezlerin nakil kalite yönetim sistemlerinin akreditasyonundan geçmeleri ve hastaların düzenli ortak bir kayıt sistemi altında tutulması önceliklerimizdir. Ulusal ve uluslar arası ilgili merkezler ile eşgüdüm altında çalışan ulusal gönüllü verici bankası ve kordon kanı bankası mutlaka acilen yapılandırılmalı ve işlevsel hale getirilmelidir. Hastaların mümkün olduğunca klinik araştırma protokolleri kapsamında değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi bu konudaki bilgi açığımızı kapatmamıza yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, HKH naklinde standart olan kullanım endikasyonu, hematoloji dışı alanda halen büyük çekim alanı oluşturmasına rağmen deneysel düzeyi dışına çıkamamıştır. Bu konuda etik sorunlar baş göstermiş ve ülkemizde hücresel tedavilerinin yeniden etik ve hukuki açıdan değerlendirilmesi, ve düzenlenmesi gereği doğmuştur.^[21] Ülkemizdeki nakil hızı ve devinim önemli makalelere de konu olmuş ve takdirle karşılanmıştır.^[21,22] Artan merkez sayısı deneyimli hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli sorununu da beraberinde getirmiştir.

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. Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2008. p. 3-7.
2. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2008. p. 8-14.
3. Blood and Marrow Transplantation Subcommittee, Turkish Society of Hematology. Blood and marrow transplantation activities among adult patients in Turkey. *Cytotherapy* 2000;2:377-9.
4. Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gürman G. Turkish Transplant Registry: a comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:142-5.
5. Ljungman P, Gratwohl A. Indications and current practice for allogeneic and autologous HSCT for hematological disorders, solid tumors and immune disorders.

- In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 5th ed. 2008. p. 319-26.
6. Larghero J, Garcia J, Gluckman E. Sources and procurement of stem cells. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 5th ed. 2008. p. 113-27.
 7. Carreras E. HKHT sonrası erken komplikasyonlar. EBMT El Kitabı. 6. Baskı. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu; 2012. s. 209-31.
 8. Devergie A. Graft versus Host Disease. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 5th ed. 2008. p. 219-33.
 9. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2009;2:583-601.
 10. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:337-41.
 11. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A. Economics, health care systems and utilization of haematopoietic stem cell transplants in Europe. *Br J Haematol* 2002;117:451-68.
 12. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Niederwieser D. Why are there regional differences in stem cell transplantation activity? An EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:7-10.
 13. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010;303:1617-24.
 14. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:744-50.
 15. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.
 16. Durdu S, Akar AR, Arat M, Sancak T, Eren NT, Ozyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. *J Vasc Surg* 2006;44:732-9.
 17. Akar AR, Durdu S, Arat M, Kilickap M, Kucuk NO, Arslan O, et al. Five-year follow-up after transepicaldial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:633-43.
 18. Deda H, Inci MC, Kürekçi AE, Sav A, Kayihan K, Ozgün E, et al. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy* 2009;11:18-25.
 19. Ozdemir M, Attar A, Kuzu I, Ayten M, Ozgencil E, Bozkurt M, et al. Stem cell therapy in spinal cord injury: in vivo and postmortem tracking of bone marrow mononuclear or mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev* 2012;8:953-62.
 20. Adas G, Kemik O, Eryasar B, Okcu A, Adas M, Arıkan S, et al. Treatment of ischemic colonic anastomoses with systemic transplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2275-85.
 21. Flynn JM, Matthews KR. Stem cell research in the Greater Middle East: the importance of establishing policy and ethics interoperability to foster international collaborations. *Stem Cell Rev* 2010;6:143-50.
 22. Arda B, Aciduman A. An evaluation regarding the current situation of stem cell studies in Turkey. *Stem Cell Rev* 2009;5:130-4.