

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLI

Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli lösemi, lenfoma, myeloma, kemik iliği yetersizlikleri, immün ve bazı doğumsal metabolizma hastalıkları başta olmak üzere çok çeşitli hastalıklarının tedavisinde kullanılan, bir çok olguda tek küratif tedavi seçeneği olan önemli bir tedavi yöntemidir.

Hematopoez

Hematopoez (Latince hema; kan ve poezis; oluşturma) kan yapımı anlamına gelmektedir. Periferik kandaki tüm hücre türleri hematopoietik kök hücrelerden köken almaktadır. Hematopoietik kök hücrelerden, progenitör hücreler; progenitör hücrelerden ise prekürsör hücreler oluşmaktadır. Hematopoietik kök hücrelerden 10 farklı hücreye dönmüşüm olmaktadır; eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücreler. Kemik iliğinin muazzam bir üretim kapasitesi vardır; saatte 10^{10} eritrosit, $10^8 - 10^9$ lökosit üretimi olmaktadır.

Hematopoezis gelişim düzeyine göre farklı yerlerde devam eder. Eritrosit üretimi intrauterin ilk haftalarda yolk salkta başlar, 6.ayda fetal karaciğerde ve doğuma yakın dalak ve kemik iliğinde olur. Bebelikten erişkinliğe ulaşıncaya kadar yassı kemiklerde devam eder. Erişkinlerde hematopoezis en çok pelvik kemikler, vertebra ve uzun kemiklerin metafizlerinde devam eder.

Hematopoetik kök hücre

Kök hücre, kendini yenileyebilen, farklı hücrelere farklılaşabilen, yamalanma yapabilen klonal hücrelerdir. Hematopoietik kök hücreler, mikroçevre dediğimiz niş ile etkileşim halindedir. Erişkinlerde niş kemik iliğinde başlıca 2 alanda bulunur: endosteal niş ve perivasküler niş. Endosteal nişte hematopoietik kök hücreler N-kadherin pozitif osteoblastlar ile yakın etkileşim halindedir. Perivasküler niş ise endotel hücreleri, mezenkimal hücreler, CXCL12 retiküler hücreler ve stromal hücreler ile etkileşim halindedir. Hematopoietik kök hücreler hücre yüzeyinde CD34, CD117, CD133, trombopoetin reseptörü içerirler. Kök hücreler kemik iliğindeki mezenkimal hücreler, osteoblastlar ile kemokin CXCL12 (SDF-1), N-kadherin, anjiotensin-1 aracılı proliferasyon sinyalleri ve NOTCH, Wnt, Kit ligand gibi

faktörlerle etkileşim halindedir. Sonuçta kemik iliği nişinde proliferasyon, yenilenme ve sağkalımı etkileyen sinyalizasyon sağlanır.

SON SÖZ: Klinik pratikte hematopoetik kök hücre belirteci olarak ne kullanılmaktadır?

- **CD34**

SON SÖZ: Kök hücre nasıl tespit edilir?

- **Kök hücreler yüzeyinde CD34 antijeni gibi belli proteinleri eksprese ederler.**
- **Bu CD34+ hücreler akım sitometri yöntemi kullanılarak tespit edilebilir.**
- **Akım sitometri bir kaç saat gibi kısa zaman dilimi içinde kök hücreyi tespit etmek için kullanılan indirekt bir yöntemdir.**

Hematopoietik kök hücre nakli

Hematopoietik kök hücre'nin yüksek rejenerasyon kapasitesi, intravenöz infüzyon sonrası kemik iliği nişini tanıyarak yerleşebilmesi, dondurularak saklanabilmesi gibi özellikleri nedeniyle kök hücre naklinde kullanılabilir. Hematopoietik kök hücre naklinin temelinde infüze edilen kök hücrelerin immün sistemi yeniden oluşturabilme yeteneği ve tüm kan elemanlarını üreterek kemik iliği işlevini tamamen düzeltebilmesi yatmaktadır.

Yüksek doz radyoterapi/kemoterapi maruziyeti sonucunda hastaya gerekli hematopoietik kök hücre destek tedavisi verilmezse kişi sadece 2-4 hafta hayatta kalabilir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapilerin doz sınırlayıcı etkisi myelosupresyondur. Kök hücre nakli ile ciddi myelosupresyon yapabilecek kadar yüksek doz kemo-radyoterapi verilebilir ve donörün lenfopoietik sistemi hastada tam ve kalıcı olarak yerleşir.

Hematopoietik kök hücre nakli için kullanılacak hücreler hastanın kendisinden (otolog nakil) veya başka bir sağlıklı vericiden (allojeneik nakil) toplanabilir. Kök hücreler üç yöntemle toplanabilir; birincisi kemik iliğinden doğrudan toplanması (harvest), ikinci yöntem

ise büyüme faktörleri (G-CSF) aracılığıyla kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilize edilerek aferez yöntemiyle toplanmasıdır. Özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalar (<40 kg) için kordon kanı kökenli kök hücreler üçüncü bir alternatif yöntemdir. Otolog kök hücre naklinde en az $<2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg; allojeneik kök hücre naklinde $5-8 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg infüze edilmesi gereklidir.

SON SÖZ: Klinikte kullanılan başlıca hemaotopoetik kök hücre kaynakları nelerdir?

- **Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı.**

SON SÖZ: Kök hücre nakli için gerekli minimum kök hücre sayısı nedir?

- **Otolog nakil $> 2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg**
- **Allojeneik nakil $> 3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg**

SON SÖZ: Allojenik kök hücre nakli için gerekli maksimum kök hücre sayısı nedir?

- **$> 8.3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg kronik GvHH'ye bağlı mortalitede artışa sebep olmaktadır.**

Tek yumurta ikizinden yapılan (singeneik) nakillerde, allojenik nakillerde görülen komplikasyon graft versus host hastalığı (GVHH) riski olmadığı gibi, otolog kök hücre naklinde görülen kök hücrelerin tümör hücreleriyle kontamine olma riski de yoktur.

Allojenik kök hücre nakli yapabilmek için donör ve hastada İnsan Lökosit Antijen (HLA) molekül uyumuna bakılır. İnsan lökosit antijen (HLA) molekülleri antijenik proteinlerin bağlanması ve T hücrelerine sunulmasından sorumludur. Eğer HLA uyumu (HLA A, B, C, DR) yoksa hastanın T hücreleri donörün majör antijenleri ile güçlü bir şekilde reaksiyona girer. HLA uyumlu olan kişilerde dahi donör T hücrelerin hastadaki minör

antijenler ile reaksiyona girebilir. Bir hastanın tam HLA uyumlu kardeş olma olasılığı %25 tir.

Verici ve alıcının **HLA sınıf I (HLA-A, B ve C) ve sınıf II (HLA-DRB1 ve DQB1)** haplotiplerinin karşılaştırılması başarılı bir allojenik kök hücre nakli için anahtar faktördür. Birden fazla HLA tam uyumlu kardeş verici var ise o zaman seçim;

1. Cinsiyet (erkek ve doğum yapmamış kadınlar)
 2. Yaş (Genç)
 3. İnfeksiyöz testler (CMV durumu ile uyumlu)
 4. Kan grubu (uyumlu)
 5. Var olan hastalık veya morbiditeler
 6. Ağırlık (BMI) gibi diğer verici özellikleri dikkate alınarak yapılabilir
- 10/10 uyum: Verici-alıcı HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 uyumlu
 - 9/10 uyum: Çiftlerin, HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 veya HLA-DQB1’de herhangi bir allel veya antijenin uyumsuzluğu
 - 8/8 uyum: Verici-alıcı HLA-A, HLA-B, HLA-C / HLA-DRB1 için allel düzeyinde uyumlu
 - 6/6 uyum: Verici-alıcı HLA-A, HLA-B / HLA-DRB1 allel düzeyinde uyumlu olduğunu tanımlar.

Hematopoetik kök hücre nakli terminolojisi

- I. Kök hücre kaynağına göre
 - a. Periferik kan
 - b. Kemik iliği
 - c. Kordon kanı
- II. Vericiye göre
 - a. Allojenik kök hücre nakli
 - i. Kardeş/Akraba
 - ii. Akraba dışı
 - b. Ototolog kök hücre nakli
 - c. Singeneik kök hücre nakli
- III. Hazırlık rejimine göre
 - a. Miyeloablatif

- b. Yoğunluğu azaltılmış (RIC)
 - c. Non-myeloablatif
- IV. Verici HLA antijen uyumuna göre
- a. HLA antijenleri tam uyumlu (6/6, 8/8, 10/10)
 - b. HLA tek uyumsuz antijen (7/8, 9/10)
 - c. HLA iki ve üzeri uyumsuz antijen (Haploidentik)

Otolog kök hücre nakli

Otolog kök hücre nakli, hematopoietik kök hücrelerin hastadan toplanarak dondurulduğu ve hastaya hazırlama kemo-radyoterapisi verildikten sonra infüze edildiği bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin temelinde etkinlik için yüksek doz myelosupresyon yaratan kemoradyoterapilerin kullanılabilmesi ve hastayı myelosupresyondan çıkarabilmek için kendi hematopoetik kök hücrelerinden faydalanım yatar.

Hematopoietik kök hücreler periferik kanda düşük oranda bulunur (<%0.1). Granülosit uyarıcı faktör (G-CSF) uyarısı ile CD34 pozitif kök hücre miktarı artırılarak kemik iliğinden periferik kana mobilizasyon sağlanır. Hastalar 5 gün G-CSF tedavisi aldıktan sonra periferik kandan aferez yöntemi ile kök hücreler toplanır. G-CSF kemoterapiyle kombine ya da tek başına kullanılabilir. Kilogram başına en az 2×10^6 CD34 pozitif kök hücre toplanarak Dimetil sülfoksit (DMSO) ile dondurulur. Hastanın hastalığının kontrol edildiği (kemosensitif olduğu) dönemde yüksek doz bir kemoradyoterapi rejiminden sonra toplanan kök hücreler eritilerek hastaya reinfüze edilir. DMSO etkisiyle hastada bulantı/kusma vb reaksiyonlar görülebilir. Hematopoietik kök hücre naklinin ortalama 12. gününde nötrofiller $500/\mu\text{L}$; 12. günde trombositler $20,000/\mu\text{L}$ üstüne çıkararak engraftman gerçekleşir. Pansitopeni döneminde transfüzyon desteği (eritrosit, trombosit), febril nötropeni için antiinfektif (antibiyotik, antiviral, antifungal) ve G-CSF desteği gerekli olabilir. Otolog kök hücre nakli sonrası yaklaşık 2-3 hafta hospitalizasyon gereklidir. Mortalite oranı yaklaşık % 1-4 tür.

Multiple myeloma, yüksek riskli veya yüksek dereceli NHL tiplerinde, nüks/direçli lenfomalar (HL; NHL), tekrarlayan testis germ hücreli tümörlerde, nüks akut promyelositik lösemide (AML-M3) kullanılmaktadır.

SON SÖZ: En sık otolog kök hücre nakli endikasyonu nedir?

- **Multiple myeloma**

Allojenik kök hücre nakli

Allojenik kök hücre naklinde kemik iliğini hematopoietik kök hücre ile onarma hedeflenirken, immün sistemin yapılanması donörden elde edilir. Allojenik kök hücre nakli akut lösemiler (AML, ALL), nüks/dirençli lenfomalar, kronik lösemiler (KML, KLL), kemik iliği yetmezlik sendromları, ciddi aplastik anemi, talasemi gibi hemoglobinopatiler, immün yetmezlik sendromları ve metabolik hastalıklarda yapılan küratif bir tedavi yöntemidir.

SON SÖZ: En sık allojenik kök hücre nakli endikasyonu nedir?

- **Akut lösemiler (AML)**

Hazırlama rejimlerinde yüksek doz kemoterapi ve radyoterapiden yararlanır. Transfüze edilen allojenik kök hücrelerin rejeksiyonunu engellemek için immüsupresif tedavi verilir. Naklin immünolojik aracılı antitümör etkisi (Graft versus malignite etkisi) hastalık kontrolünde kemoterapiden daha önemli olabilir.

Allojenik kök hücre naklinde uygun verici seçimi için öncelikle aile içi HLA uyumuna bakılır. HLA tam uyumlu verici bulunamazsa kök hücre bankalarından akraba dışı HLA tam uyumlu vericiler taranır. Uygun donör belirlendikten sonra hazırlık aşamasında donörün genel sağlık değerlendirmeleri yapılır. Hasta kök hücre nakli hazırlığına başladıktan sonra donörden ya kemik iliğinden ya da G-CSF desteğiyle periferik kandan kök hücre toplanır. Toplanan hücre belirlenen günde hastaya infüze edilir.

Allojenik kök hücre naklin sonrası pansitopeni süresi ortalama 2-3 haftadır. Bu dönemde transfüzyon (eritrosit, trombosit) ve antiinfektif (antibiyotik, antiviral, antifungal) tedavi verilir. Engraftman süresi hazırlama rejimine, kök hücre kaynağına, immüsupresif profilaksisine bağlı olarak değişir. Ortalama iki hafta içinde nötrofil ve trombosit engraftman olması beklenir. Allojenik kök hücre nakli sonrası hematoimmün yeniden yapılanma nötrofiller için 2-4 hafta, immunoglobulinler için (humoral immünite) 3-6 ay ve T lenfositler için 6-12 aydır (hücrel immünite).

Vericinin grefti hastanın dokularını yabancı olarak algırsa ciltte, karaciğerde, gastrointestinal sistemde Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) (verici atak hastalığı) olarak adlandırılan reaksiyonlara neden olabilir. GVHH allojenik kök hücre nakli sonrası önemli bir

morbidite ve mortalite nedenidir. İmmünespresif tedavi GVHH insidansını ve şiddetini azaltmak için verilir. Sıklıkla kalsinörin inhibitörleri (siklosporin/takrolimus) ile metotreksat kullanılır. Solid organ nakillerinin tersine allojenik kök hücre naklinde immünespresif tedavi dozu takipte azaltılır ve 6 aya kadar kesilebilir. GVHH profilaksisinde mikofenolat mofetil, ATG, siklofosamid gibi ajanlar da kullanılabilir.

Allojenik kök hücre nakli hazırlama rejiminde kullanılan yüksek doz kemoradyoterapi sonrasında dahi kalabilen rezidü tümör hücreleri olabilir. Donör immün sisteminin hücreleri hastada graft versus tümör (GVT) etkisiyle rezidü tümör hücreleriyle mücadele ederek hastalık nüksünü engeller. GVT etkisinin görülmek istenmesi nedeniyle yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri (RIC) kullanılabilir. Bu protokollerde graft yetmezliğini engellemek için daha yoğun immünespresif tedavi gerekir. Yoğunluğu azaltılmış rejimlerle toksisite ve yan etki oranı daha düşüktür. Bu nedenle yaşlı ve komorbiditesi fazla hasta gruplarına da allojenik kök hücre nakli imkanı sunar.

Allojenik kök hücre nakli sonrası erken dönemde (ilk 100 günde) bakteriyal, fungal, viral enfeksiyonlar, bulantı-kusma-mukozit, akut GVHH, hemoraji, graft yetmezliği, hemorajik sistit, intersitisyel pnömoni, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, transfüzyon reaksiyonları görülebilir. Geç dönemde (100 günden sonra) kronik GVHH, kapsüllü bakteri-zona enfeksiyonları, sklerodermoid cilt lezyonları, otoimmünite, infertilite, sekonder maligniteler, kronik pulmoner hastalık ve katarakt görülebilir.

Kök hücre nakil endikasyonları

- I) Hematolojik maligniteler
 - a. Akut lösemiler
 - i. AML
 - ii. ALL
 - b. Plazma hücre hastalıkları
 - i. Multiple myeloma
 - ii. POEMS sendromu
 - iii. Waldenström makroglobulinemi
 - c. Lenfomalar
 - i. Hodgkin lenfoma
 - ii. Hodgkin dışı lenfomalar (NHL)

- d. Miyelodisplastik sendrom (MDS)
- e. Kemik iliği yetmezlikleri
- f. Kronik lösemiler
 - i. KML
 - ii. KLL

II) Ciddi aplastik anemi

III) Hemoglobinopatiler

- a. Talasemi
- b. Orak hücreli anemi

IV) İmmün yetmezlik sendromları

V) Metabolik hastalıklar

VI) Otoimmün hastalıklar

Kaynaklar

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw Hill Books , 20e , 2018.
2. McPhee SJ , Papadakis MA et al. Current Medical Diagnosis and Treatment 2019, McGraw Hill Books, 58e , 2019.
3. Kaushansky K , Prchal JT , Press OT et al . Williams Manual of Hematology; McGraw Hill Books , 9e , 2017.
4. Altuntas F. Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu. Logos yayıncılık Tic AŞ. İstanbul 2019.
5. Fevzi Altuntaş, Serdal Korkmaz. Hematopoietic progenitor cell mobilization. Transfus Apher Sci. 2017 Dec;56(6):787.