

Erişkinlerde Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu: Hacettepe Hematoloji Deneyimi: 2001-2004

Salih AKSU, Hakan GÖKER, İbrahim C. HAZNEDAROĞLU, Yahya BÜYÜKAŞIK,
Nilgün SAYINALP, Ebru KOCA, Osman İ. ÖZCEBE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, ANKARA

ÖZET

İlk kemik iliği nakli deneyimi, 1939 yılında altın zehirlenmesi olan hastaya erkek kardeşinden yapılmıştır. İlk başarılı kemik iliği nakli deneyimi ise 1965 yılında bir ALL hastasına altı ayrı kardeşinden yapılmıştır. HLA tiplendirmesi tekniği keşfedildikten sonra kemik iliği yapılan hasta sayısı hızla artmıştır. Kemik iliği nakli ile ilgili klinik ve moleküler çalışma ve bilgiler arttıkça, kemik iliği nakli ile ilgili mortalitede azalma ve başarılı sonuçlarda artış olmuştur. G-CSF ve GM-CSF gibi büyüme faktörlerinin kullanılmasıyla özellikle otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda periferik kök hücre nakli kullanılmasını sağlamıştır. Allojeneik kök hücre nakli için, donör seçimi çok dikkatli yapılmalıdır, donörün HLA tiplendirmesi, viral serolojisi ve fiziksel durumu için testler yapılmalıdır. Transplant yapılacak hastalar için buna ilaveten hastalık öyküsü ve performans statusu dikkatle değerlendirilmelidir. Hematopoietik kök hücre nakli için pek çok hazırlama rejimi vardır, bunlar ana gruplar olarak, radyasyon bazlı rejimler, radyasyon bazlı olmayan rejimler ve nonmyeloablative ya da yoğunluğu azaltılmış rejimler olarak gruplandırılabilir. Transplant sonrası pek çok komplikasyonlar gelişebilir, bunlar arasında en önemlileri, infeksiyonlar, GVHD ve hazırlama rejiminde kullanılan ilaç ve radyasyona bağlı organ toksisiteleridir. Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Erişkin Hematoloji Ünitesinde 2001-2004 tarihleri arasında gerçekleştirilen hematopoietik kök hücre transplantasyonu işlemlerinin kesitsel analizini yapmaktır. Ünitimizde bu süre içinde 27 hastaya hematopoietik periferik kandan kök hücre nakli yapıldı (10 erkek, 17 kadın). Ortalama yaşları 34 (18-62 arası) idi. Hastalardan 6 (%22.2) tanesine otolog, 21 (%77.8) tanesine allojeneik nakil uygulandı. 1 hastaya miyeloablative hazırlama rejimi uygulandı, diğer allojeneik nakillerde ise yoğunluğu azaltılmış (RIC) hazırlama rejimi kullanıldı. Medyan nötrofil engraftmanı 10 günde (3 - 15 gün), medyan trombosit engraftmanı 9 gün (0-17 gün) idi. Hastalarımızda infeksiyöz komplikasyonlar, rutin nötropenik hastalara göre daha az idi. Çünkü steril odada hepafiltere, pozitif hava basıncı, laminer hava akımı mevcut idi. Bu da özellikle fungal infeksiyon riskini belirgin olarak azalttı. 37 aylık izlem sonrasında 27 hastadan 8'i (%29.6) exitus oldu, 5'i (%18.5) relaps oldu, 2'si takipten çıktı, 11'i (%40) ise hastaliksız yaşamaktadır. Medyan 14 ay (1-37 aylık) takip sonunda 32. ayda Kaplan-Meier analizi ile hesaplanan hastaliksız sağkalım %37, toplam sağkalım ise %61.8 idi.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği transplantasyonu, Hematopoietik kök hücre, Graft versus Host hastalığı

ABSTRACT

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Hacettepe Hematology Experience 2001-2004

Introduction of the bone marrow transplantation for therapeutic purposes began in 1939 for an aplastic anemia patient, because of golden poisoning. First successful bone marrow transplantation was done to an ALL patient, from six sibling donors. After the discovery of HLA typing, the numbers of bone marrow transplantation procedures have increased. Clinical and molecular properties of bone marrow transplantation have been improved with the reduced mortality rate and increased success. By using growth factors; namely G-CSF and GM-CSF, the collection of peripheral blood stem cells, especially for autologous stem cell transplantation has gotten better. For the allogeneic transplantation, donor selection should be performed very carefully. We must type the donor's HLA and check for the viral serology and physical condition. For the transplant patient, we have to make tests for all of the above and to know about his/her illness history and performance status. There are numerous conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation. They are mainly radiation based regimens; non-radiation based regimens and non myeloablative or reduced intensity regimens. After hematopoietic stem cell transplantation, lots of complications are evident. Among them, infections, GVHD and organ toxicity of conditioning regimen drugs are the most important complications. The aim of this cross-sectional retrospective study is to analyse the patients that hematopoietic stem cell transplantation had been performed. During this period, we have performed hematopoietic stem cell transplantation to 27 patients, (10 men and 17 women). Median age of the patients was 34 (range; 18-54). The transplant procedure was autologous for 6 (22.2%) patients and allogeneic for 21 (78.8%) patients. One patient has been made myeloablative conditioning, other regimens were reduced intensity conditioning regimen. Median neutrophil engraftment was 10 days (3 - 15 days), median thrombocyte engraftment has 9 days (0-17 days). Infectious complications were lower than expected in our patients were in hepafiltered, positive airway pressure and laminar air flow rooms, this probably reduced especially some airborne fungal infections, such as aspergillosis. After 37 months following time, 8 (29.6%) of 27 patients has died, 5 (%18.5) patients disease has relapsed, 2 patients has lost to the follow up, 11 patient is alive without disease. The time of follow up is median 14 months (1-37 months). Estimated disease free survival for 32 months is %37, and estimated overall survival for 32 months is %61.8 with Kaplan-Meier analysis.

Key Words: Bone Marrow transplantation, Hematopoietic stem cell, Graft versus Host Disease

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür (1,2). İlk dökümanite edilmiş başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben altı ayı kardeşten yapılmıştır (3). Donörlerin birisinden olan engrafman, kan grubunun alıcı kan grubuna değişmesi, donörden yapılan cilt greftinin tutması ve graft versus host hastalığı gelişmesi ile ispat edilmiştir. Hasta ilik transplantasyonundan 20 ay sonra relaps ALL nedeniyle kaybedilmiştir.

İnsan lökosit antijenlerinin (HLA)1960'larda keşfedilmesi ile kemik iliği nakli yeni bir safhaya girmiş sonraki çalışmalar, immünkompetan hastalarda engrafmanı sağlamak için, ilik infüzyonu öncesinde immün süpresif tedavi vermek

gerektiğini göstermiştir (4,5). Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan, periferik kök hücre ile yapılan nakiller (6,7) ile ve transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmelerle transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çok daha az olmaya başlamıştır (8).

İlk allojeneik KİT 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, ilk otolog KİT 1984 yılında, İlk otolog periferik kan hematopoietik hücre transplantasyonu ise 1992 yılında uygulanmıştır. Kök hücre kaynağı olarak ilk önce kemik iliği kullanılmaya başlanmış, özellikle otolog kemik iliği naklinde daha başarılı olduğu fark edilen periferik kök hücre kullanımı giderek artmıştır (6,7). Kord kanında erişkin periferik kanına göre daha fazla sayıda kök hücre içerdiğinin gösterilmesi ile özellikle pediatrik hasta grubunda kök hücre kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Fetal karaciğer, mezenkimal kök hücre gibi kaynaklar ise deneme safhasındadır.

Hematopoietik kök hücre nakli (KHN) ve yüksek doz tedavinin (YDT), hastaların hemen tüm organ sistemlerinde ve ruh sağlığında, ağır hasarlar oluşturma potansiyeli vardır. Bu nedenle KHN planlanan bir hasta, bu tedavi planı kendisine teklif edilirken KHN'in ilkeleri, mantığı olası fayda ve zararları, riskleri ve alternatif tedavi seçenekleri hakkında çok ayrıntılı bir şekilde yazılı olarak bilgilendirilmeli ve hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süreç, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve hastalığın o anki durumu yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (9). HLA sistem antijenleri immün fonksiyon için kritik hücre yüzey molekülleridir. Hasta ve donör arasında doku uygunluğu hem doku reddi hem de nakil sonrası graft versus host hastalığı (GVHH) açısından önemlidir (10).

Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri hastalığın tedavisi ve kök hücre nakli yapılan hastalarda, greft reddini önleyecek şekilde yeterli immünsüpresyonu sağlamak amacıyla kullanılır. Radyasyon bazlı ya da kemoterapi ile miyeloblastiyon sağlayan rejimler yanında, giderek yaygınlık kazanan nonmiyeloblastiyon ya da yoğunluğu azaltılmış rejimler, hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. Ototolog nakil hastalarında kullanılan tümör hücre ayıklaması ise teknik olarak zor olmakla beraber, relaps riskinde azalma sağlayabilmektedir (9).

Kök hücre nakli hastalarında G-CSF ve GM-CSF ile hematopoietik destek yapılması yanı sıra, mukozit ve nütrisyonel bozukluklar için destek ve oluşmuş ya da sıklıkla beklenen infeksiyonlar için antibiyotik desteği ve immün rekonstrüksiyon sağlandığında aşılama, survival üzerinde ciddi katkılar sağlamaktadır.

İlik nakli sonrasında pek çok komplikasyonlar gözlenebilmektedir. En sık gözlenen komplikasyonlar, normal kişilerde nadir görülen etkenleri de içeren bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar ve allojeneik kök hücre naklini takiben görülen ve hayatı tehdit eden GVHH'dır. Sık olmamakla beraber en çok korkulan diğer bir komplikasyon da veno oklüziv hastalıktır (VOD) (9). Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Erişkin Hematoloji Ünitesinde 2001-2004 tarihleri arasında gerçekleştirilen hematopoietik kök hücre transplantasyonu işlemlerinin kesitsel analizini yapmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 13.06.2001 ile 08.03.2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde, İç Hastalıkları-Hematoloji bölümünce allojeneik ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan 27 hasta alındı. Hastalar nakil öncesi aldıkları tanı ve tedavi, nakile hazırlık rejimi, nakil sırasında infüze edilen CD 34 ve mononükleer hücre düzeyi, nakil sonrasında gelişen infeksiyon bölgeleri ve diğer komplikasyonlar, trombosit, lökosit ve eritrosit engrafman süresi, erken ve geç dönemde gelişen GVHD yerleri, tedavisi ve tedavi sonucu ile değerlendirildi.

Nakil yapılacak AML, MDS ve ALL hastalarının tanı ve sınıflandırılmasında FAB kriterleri kullanıldı. Orta-yüksek riskli hastalara ilk remisyonda kök hücre nakli uygulandı. Bir Mantle hücreli lenfoma hastasına otolog kök hücre nakli kararı IPSS skorlama sistemine göre verildi.

Nakil öncesinde allojeneik KHN adaylarının HLA tiplendirmesi yapıldı HLA A, B, C serolojik olarak tayin edildikten sonra DR, DQ, DP moleküler tiplendirme ile tayin edildi. Donör ve hastanın, CMV serolojisi, tüm kan ürünlerinin ışınlanmasına dair planlar ve CMV negatif hastalarda CMV negatif kan ürünü transfüzyonu için hazırlıklar önceden yapılarak kan bankası ile bu bağlamda işbirliği yapıldı. Hastalardan verilen ilaç yan etkileri, nötropeni ve trombositopeniye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve GVHD hakkında detaylı ve anlaşılır bilgi veren bilgilendirme onam belgesi alındı.

Tüm hastalarda hematopoietik kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanıldı. Ototolog kök hücre toplanması için, siklofosamid ve sonrasında G-CSF ile, allojeneik kök hücre nakli için ise donörlere G-CSF 2 x 8 µg/kg dozunda 5 gün süreyle verildikten sonra mobilizasyon uygulandı

Bu çalışmada ayrıca, tedavi sonrası hasta takipleri ile yapılan tedavi sonrasındaki, hastalısız sağkalım, toplam sağkalım, hem tüm hastalar, hem de belli hastalık gruplarındaki hastalar için ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 1. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılan hazırlama rejimleri

Hasta	Tanı	Transplant tipi	Haz Rejimi
RB	AML	Miyeloablatif	Bu16/Cy
BŞ	KML	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200*
FK	MDS	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200
İY	AA	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200
Nİ	KML	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200
SB	KML	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200
SE	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Flu/TBI200
AK	bifenotipik L	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu (oral)**
AK	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu#
CC	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
EE	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
GTK	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
HY	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
HAŞ	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
HT	AML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
MU	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
MT	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
ÖG	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
SL	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
SG	ALL	Yoğunluğu azaltılmış	Bu8/Flu
MA	KML	Yoğunluğu azaltılmış	Bu4/Flu##
EA	Mantle Cell Lenfoma	Otolog	ICE
CE	MM	Otolog	HD Melph\$
FU	MM	Otolog	HD Melph
MM	MM	Otolog	HD Melph
Şİ	MM	Otolog	HD Melph
SÖ	MM	Otolog	HD Melph

* 200 cGy TBI ve fludarabin

** 4x1 mg/kg dozunda 2 gün oral busulfan ve fludarabin

4x0.8 mg/kg dozunda 2 gün IV busulfan ve fludarabine

4x0.8 mg/kg dozunda busulfan 1 gün ve fludarabine

\$ yüksek doz melfalan (180- bazen 140 mg/m²)

AML: akut myeloblastik lösemi

KML: kronik myeloid lösemi

MDS: myelodisplastik sendrom

AA: aplastik anemi

MM: multiple myelom

SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesince allojeneik ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan 27 hastanın 10 tanesi erkek, 17 tanesi kadın idi. Yaş ortalaması 38, en küçük hasta 18, en büyük hasta 62 yaşında idi. Hastaların 21 tanesine allojeneik, 6 tanesine otolog kök hücre nakli yapıldı (Şekil 2). Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 7 tanesi (%26,9) ALL, 7 tanesi (%26,9) AML, 4 tanesi (%15,4) KML, 1 tanesi aplastik anemi, 1

tanesi bifenotipik lösemi, 1 tanesi MDS idi; otolog kök hücre nakli yapılan hastaların 5 tanesi (%18,5) multiple myeloma, 1 tanesi ise mantle hücreli lenfoma idi.

Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların, 1 tanesine busulphan/cyclophosphamide, 6 (%23,1) tanesine 200 cGy TBI ve fludarabin, 13 tanesine (%50) 8 doz busulphan ve fludarabine, 1 tanesine 4 doz busulphan ve fludarabine ile hazırlama rejimi uygulandı. Otolog kök hücre nakli yapılan 5 hastanın 1 tanesine (%3,8) ICE, 4 tanesine (%15,4) ise

Tablo 2. Kök hücre nakli yapılan hastalarda kök hücre nakli sonrası infeksiyonlar.

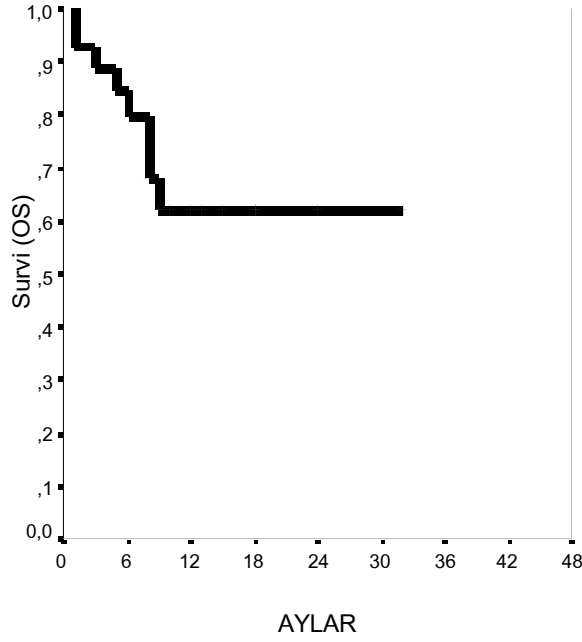
Hasta	Tanı	odak1	kaynak1	odak2	kaynak2	odak3	kaynak3
RB	AML	OFN	.	OFN	CMV	.	.
BŞ	KML	OFN	S. hominis
FK	MDS	OFN	S. hominis
İY	AA	OFN	.	OFN	MRSE	.	.
Nİ	KML
SB	KML	akciğer	E. coli
SE	AML
AK	bifenotipik L	OFN	pseudomonas	akciğer	CMV	akciğer	E. coli
AK	AML	cilt	HSV	OFN	klebsiella	.	.
CC	AML	OFN	.	OFN	aspergillus	.	.
EE	ALL
GTK	ALL	OFN
HY	AML	OFN	.	akciğer	PCP	akciğer	fungus inf
HAŞ	AML
HT	AML	OFN	MRSE	OFN	S. capitis	.	.
MU	ALL	OFN
MT	ALL	OFN
ÖG	ALL	OFN	.	OFN	.	.	.
SL	ALL	OFN	.	kateter	.	.	.
SG	ALL	OFN
MA	KML
EA	Mantle Cell L	OFN	pseudomonas	OFN	fungus inf	.	.
CE	MM	OFN
FU	MM	akciğer	.	akciğer	fungus inf	.	.
MM	MM
ŞI	MM	OFN	.	kateter	.	.	.
SÖ	MM	OFN	.	akciğer	fungus inf	akciğer	PCP

OFN: odaksız febril nötrojeni.

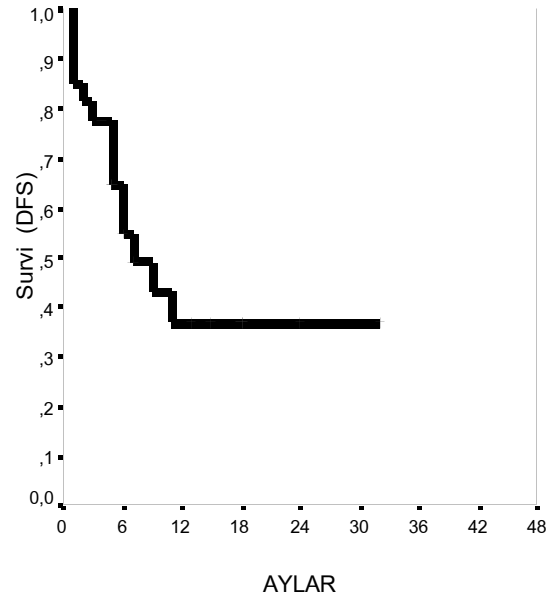
MRSA: metisilin rezistan staph. aureus, MRSE: metisilin rezistan staph epidermitis, S. Hominis: Staph hominis, S. Capitis: Staph. Capitis, AA: aplastik anemi

yüksek doz melphalan ile hazırlama rejimi uygulandı (Tablo 1). Tüm hastalarda transplantta bağlı 100 günlük mortalite %7,6 (2/27) iken allojeneik nakil yapılan hastalarda ilk 100 günlük mortalite görülmemiştir. 27 hastanın 8 tanesi (%29,7) ex olmuş, 12 tanesi (%44,4) hastaliksız olarak yaşantısını sürdürmekte, 2 tanesi (%7,4) takipten çıkmış ve 5 tanesinde (%18,5) hastalık relaps olmuştur. Ex olan 8 hastanın 2 tanesinde (%7,4) otolog kök hücre nakli sonrasında nötrofil engraf-

manı olduğu dönemde septik tablo gelişmiş, bir hasta kronik izole karaciğer GVHD ile kaybedilmiş, bir hasta CMV infeksiyon tedavisi sırasında gelişen larings ödemi ve entübasyon sonrası olan nozokomiyal pnömoni sebebiyle, bir hasta tam remisyonda ve tam donör kimerizmi varken, gelişen sekonder malignansi (özefagus CA) tedavisi sırasında depresyon ve intihar ile, üç hasta ise hastalık relaps olduktan sonra verilen tedavilerin komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.



Şekil 1. Kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda toplam sağkalım (OS)



Şekil 2. Kök hücre nakli yapılan Tüm Hastalarda hastalıksız sağkalım (DFS)

Allojeneik kök hücre nakli yapılan 21 hastanın sadece 3 tanesinde (%14,3) kronik GVHD gelişmiştir. 1 (%3,8) hastada grade 1 akut GVHD gelişmiştir. GVHD bir hastada tamamen, bir hastada kısmen kontrol altına alınırken, 1 hasta (%4,8) karaciğerde izole kronik GVHD nedeniyle kaybedilmiştir. Akut GVHD gelişen hastada hastalık kontrol altına alınmıştır.

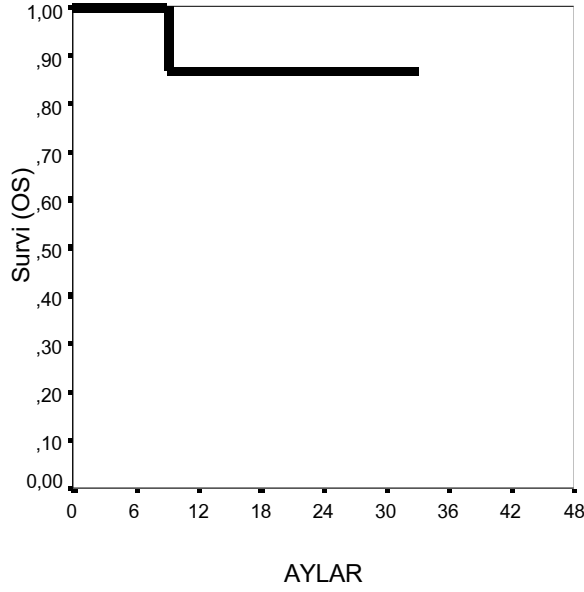
Hastaların 21'inde (%78) febril nötropeni gelişmiş, ancak sadece 4'ünde (%14,8) fungal infeksiyon görülmüştür (Tablo 2).

Hastaların toplam sağkalım (OS=overall survival) ve hastalıksız sağkalım (DFS= disease free survival) süreleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Ayrıca en fazla yapılan işlem olması nedeniyle IV busulfan kullanılarak yapılan azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejiminin kullanıldığı kök hücre nakli işlemleri de DFS ve OS açısından Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. DFS değerlendirilmesinde, sadece hastalık relapsı değil aynı zamanda ölüme yol açabilen diğer herhangi bir sebep de hastalık relapsı gibi kabul edildi. Kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda 32 aylık

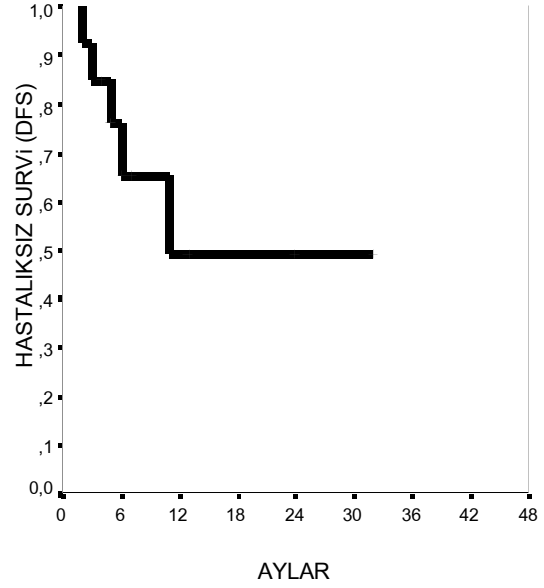
Kaplan Meier Analizi ile hesaplanan OS, %61,8 (Şekil 1) kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda DFS, %37 (Şekil 2) idi. Kaplan Meier Analizi ile hesaplanan IV busulfex ile hazırlama rejimi uygulanan allojeneik kök hücre nakillerinde ise 32. ayda OS, %85,7 (Şekil 3) , DFS, %48,9 idi (Şekil 4).

TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesinde kayıtları elimizde olan ilk kemik iliği transplantasyonu 13/6/2001 tarihinde başlamış ve iki yataklı, laminar hava akımı ve hepafiltreli tek odada yapılmıştır. Daha sonra ikinci tek yataklı oda devreye girmiştir. Bu şartlarda Haziran 2004'e kadar 6 otopog ve 21 allojeneik kök hücre nakli yapılmıştır. Tüm hastaların 8 (%30,8) tanesi ex olurken, 18 (%69,8) tanesi halen yaşamaktadır. Ancak bu sayılar hastaların tüm takibi boyunca olan durumunu doğru olarak ortaya koymamaktadır. Bu sebeple hastaların survi analizleri SPSS ile Kaplan-Meier survival analizi yöntemiyle yapıldı. Tahmin edilen 32 aylık tahmin edilen toplam sağkalım (OS) literatür ile uyumlu



Şekil 3. IV busulfan ile yapılan allojeneik nakillerde toplam sağkalım (OS)



Şekil 4. IV busulfan ile yapılan allojeneik nakillerde hastaliksız sağkalım (DFS)

idi. Bu hesaplama yöntemine, tüm nakiller dahil edildiği için, belli hastalık ve belli nakil yöntemi hakkında tahmin yürütme şansımız olmadı. IV busulfan kullanılan hasta grubu daha homojen olduğu için bu gruptaki sonuçlar daha anlamlı ve tüm nakiller dikkate alındığında daha olumlu idi. Tüm hastalara verilen TBI, sadece 200 cGy idi, bu nedenle gerek organ toksitesi ve gerek TBI ile artan mortalite oranı bu hastalarda fazlaca gözlenmedi.

Pek çok merkezde de uygulanan kök hücrelerinin periferik kandan toplanması işlemini ünitemizde de başarı ile uygulamaktayız. Halihazırda allojeneik ve otolog kök hücre nakli yapılan hastaların hepsinde periferik kan kök hücre nakli uygulanmıştır. İlk yüz gün mortalitesi 2 (%7,6) otolog nakil yapılan hastada olmuş. Allojeneik nakil yapılan hastaların hiçbirinde ilk yüz gün mortalitesi olmamıştır. Bunu etkileyen en önemli faktör, ilk yapılan hasta dışında hiçbir hastaya tam miyeloablative hazırlama rejimi uygulanmamasıdır.

Otolog transplantasyon yapılan hastalarda en önemli sorunlardan birisi kök hücre içine tümör

hücrelerinin karışmasıdır. Uygun hazırlama rejimi kullanılan hastalarda tümör hücrelerinin ayıklanması zor olmakla beraber teknik olarak mümkün olabilmektedir.

Son on yılda, AML ile ilgili en önemli gelişme, bazı sitogenetik anomalilerin prognozla ilgisinin gösterilmesidir. Hastanın sitogenetik özellikleri, çoğu lösemi uzmanı için transplantasyon zamanının belirlenmesi için en önemli faktördür. İyi sitogenetik prognoz kriteri olan hastalarda, indüksiyon tedavisi sonrası CR gelişenlerde, konsolidasyon sonrası izlem önerilmektedir. İyi prognoz kriteri olanlardan, PR ya da relaps olan hastalarda, orta ve kötü prognozlu hastaların indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapileri sonrasında uygun akraba donörü varsa Allo KHT yapılmalı yoksa HLA uyumlu akraba dışı donörü varsa bu kişiden kök hücre nakli yapılmalıdır. Bölümümüzde AML hastalarında rutin sitogenetik analiz, PCR ile mutasyonların taranması ve HLA grubu taraması, kardeş ve ebeveynlerden yapılmaktadır. Bu şekilde uygun akraba donörü saptanan 5 hastaya, birisine annesinden olmak üzere kök hücre nakli yapılmıştır. Hasta-

larda iyi prognoz kriterleri var ise relaps olmadığı sürece kök hücre nakli yapılmamaktadır.

ALL heterojen bir hastalık olduğundan, çeşitli alt tipleri; klinik prezentasyon, tedaviye yanıt, laboratuvar parametreleri, prognoz açısından farklılıklar gösterir. Bu anlamda belirli ALL tiplerinde (matur B,T-ALL) kür şansı %50 oranını aşarken, Philadelphia kromozomu (Ph) veya (BCR-ABL) pozitif ALL de lösemisiz yaşam oranı çok daha azdır. Bu açıdan ALL tanısı almış hastalarda prognostik parametrelerin (immunfenotipleme, sitogenetik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin) başlangıçta doğru değerlendirilmesi tedavi yada kök hücre transplantasyonu kararını etkileyecek önemli seçenektir.

Başlıca prognostik parametreler, tanı anında yüksek lökosit sayısı, ileri yaş, prognozu olumsuz etkileyen sitogenetik değişikliğin varlığı, kemoterapiye yavaş yanıt olarak özetlenebilir.

Bölümümüzde ALL hastalarında risk faktörü olmadığı durumlarda standart tedavi, orta veya yüksek riskli hastalarda allojeneik kök hücre nakli tercih edilmektedir. Bu şekilde 7 hastaya kök hücre nakli yapılmıştır, 7 ALL hastasından 3 tanesi relaps olmuş, diğer 4 hasta ise hastaliksiz olarak takip edilmektedir. Bu sonuçlar ile istatistiksel analiz yapmak uygun olmamakla beraber, bu şema AML hastalarında daha iyi, ALL hastalarında ise yeterince uygun bir şema olmadığı izlenimi edinilmektedir. Yine de bazı özel koşullarda (yaş, infeksiyonlar gibi), düşük yoğunluklu rejimler ALL hastalarında kullanılabilir. Ancak bu konuda kesin karar vermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Tüm hastalarımızın transplantasyon sonrası engraftmanını hızlandırmak, böylece hastaların, nötropenik dönemde infeksiyöz komplikasyonlardan korunması ve hastanede kalış sürelerinin kısaltılması amacıyla G-CSF kullanılmıştır. Ayrıca sadece bir hastamızda ferritin değeri çok yüksek olduğu için, şelasyon tedavisinin komplikasyonlarından korumak amacıyla, eritropoietin verilerek hemoglobin yükseltilerek flebotomi yapılmıştır.

Yalnızca bir lenfoma hastasına olog kök hücre nakli uygulanmış ve bu hasta lökosit engraftmanı sürecinde sepsis sebebiyle ex olmuştur. Olog kök hücre nakli yapılan 5 MM hastasının 1 tanesinde işlem sırasında, muhtemelen kök hücreler akciğere

sekestrte olmuş, hastada akut solunum yetmezliği tablosu gelişmiş ve bu hasta da lökosit engraftmanı olduktan sonra sepsis ile kaybedilmiştir. Diğer 4 MM hastası 1 ile 18 aydır tam remisyonda olarak takip edilmektedir. Bu hastalara genellikle 180 mg/m², bazen yaşlı hastalarda 140 mg/m² melphalan ile hazırlama rejimi uygulanmıştır. Melphalan ile hazırlama rejimi MM için olog kök hücre naklinde uygulanan standart rejimdir ve sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Solunum sistemi en sık giriş yeri ve pnömoni ve sinüzit de aspergillus bağlı en sık görülen infeksiyonlardır. Kök hücre transplantasyonu sonrası en sık beyin absesi sebebi aspergillusdur. Bronkoalveoler lavajda pozitif sonuç, aspergillus için tanısal olmakla beraber, negatif sonuç, ekarte ettirmez. HEPA filtre (high efficiency particulate air filter) ile nozokomiyal aspergillus infeksiyon sıklığı azaltılmıştır.

Kök hücre nakli için kullanılan odalarımızda, hepafiltre ve laminer hava akımı kullanılması dolayısıyla, hastalarımızda fungal infeksiyonlar, özellikle aspergillosis görülme sıklığı, normal dahiliye yatağında kemoterapi alan hastalara göre düşüktür. Ancak hastanemizde bu oranlar hesaplanmadığı için, istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Yine hastalar düşük yoğunluklu rejim aldıkları ve nötropeni süreleri kısa olduğu için, bakteriyel ve viral infeksiyon sıklığı ve şiddeti de azdır. Bu nedenle ilk 100 gün mortalitesi oldukça azalmaktadır.

Değişik kök hücre nakli merkezlerinin kendi hasta gruplarında transplantasyona ilişkin risk gruplarını ve tedavi sonuçları ile ilişkilerini belirlemeleri özellikle hematolojik neoplazisi olan hastalarda büyük önem taşımaktadır. Sonraki aşamada her merkezin sonuçlarının bölgesel-ülkesel ve uluslararası verilerin analizleriyle çok yönlü değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Negrin RS, Blume KG. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. In: Beutler E, Coller BS et al. Williams hematology McGraw Hill Press, 2001;209-49.
2. Osgood EE, Riddle MC, Mathew TJ: Aplastic anemia treated with daily transfusions and intra-

- venous marrow: Case report. *Ann Intern Med* 13:357, 1939.
3. Manthe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al: Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti leukemic effects. *Blood* 25:179, 1965.
 4. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320: 197, 1989.
 5. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 314:729-41, 1986.
 6. Bender JG, Unverzagt K, Walker DE et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood, and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 70: 10-18, 1994.
 7. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
 8. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
 9. Nash RA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Greer JP, Forerter J, Lukes JN, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11. ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 889-909.
 10. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B et al. Graft re-jection in recipients of T-cell-depleted HLA -nonidentical marrow transplants for leukemia. *Transplantation* 43: 842-847, 1987.

Yazışma Adresi:

Dr. Salih AKSU
Hacettepe Üniversitesi
Hematoloji Ünitesi
Sıhhiye
ANKARA

Tel: (0.312) 305 12 92
e-mail: saksu@hacettepe.edu.tr