

# Talasemide Kök Hücre Transplantasyonu

Buket Erer Del Castello

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Kök hücre transplantasyonunun (KHK) tarihçesi 1930'lu yıllara dayanmaktadır. O dönemde birkaç mililitre kemik iliğinin aplastik anemili hastalarda direkt i.v infüzyonu ile sınırlı olan KHT'un modern dönemi 1970'lerde başlamıştır. Normal kan hücresi üretebilme yeteneği olan kök hücrenin (stem cell) periferik kan ve kordon kanında da gösterilmesinin ardından, uzun yıllar kullanılan Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) terimi yerini 1990'lu yıllardan sonra Kök Hücre Transplantasyonuna bırakmıştır. İlk dönemlerde terminal hastalarda uygulanan KİT, teknolojinin tıp dünyasına yaptığı katkılar ve çok önemli konularda (HLA tiplendirmesi, tanı ve tedavi yöntemleri, enfeksiyonla mücadele, KHT'nun immunolojik yan etkileri ile mücadele) atılan dev adımlar sonucu, günümüzde çocuk ve erişkin çağının sayısız hastalığında yegane kesin tedavi yöntemi olmuştur. Dünyada en yaygın tek gen hastalığı olan ve ülkemiz dahil olmak üzere Akdeniz ülkelerinin önemli bir halk sağlığı problemini oluşturan talasemi majörün de bugün yegane kesin tedavi yöntemini KHT'nu oluşturmaktadır. Aralık 1981'de KİT uygulanan ilk talasemi hastası, 23 sene sonra sağlıklı bir yaşam sürdürmektedir. Talasemi majörlü bir hastada KİT ilk olarak Seattle grubu tarafından gerçekleştirilmiş olsa da, bu tedavinin uluslararası platformda kabul edilmesi ve tüm dünyada uygulanır hale gelmesini kuşkusuz Pesaro KİT Merkezi sağlamıştır. Tüm dünyada 2000'ni aşkın talasemi hastasına uygulanan KHT'un yarısından fazlası Pesaro'da yapılmıştır. Mart 1989 tarihi talasemide KHT uygulamasında dönüm noktası özelliği taşımaktadır. Bu tarihte, Pesaro KİT merkezinin yaptığı retrospektif bir çalışma ile talasemili hastalarda KHT sonucunu etkileyen risk faktörleri belirlenmiş, bu faktörlerin belirlenmesi ile Pesaro protokolleri olarak bilinen ve tüm merkezlerce kullanılan farklı hazırlama rejimleri ortaya çıkmıştır. Hepatomegali, desferal ile regüler demir şelasyonu ve karaciğer biyopsisinde fibrozisin varlığı üç risk faktörü olarak belirlenmiş; hiçbir risk faktörü olmayan hastalar Klas 1, bir veya iki risk faktörü olan hastalar Klas 2, tüm üç risk faktörü olan hastalar ise Klas 3 olarak gruplandırılmıştır. KHT ile iyileşme olasılığı en yüksek hastalar Klas 1 de yer almaktadırlar (140 Klas 1 hastanın 15 yıllık talasemisiz yaşam olasılığı %87), Klas 2 hastaların KHT ile talasemisiz yaşama olasılığı ise %82'dir. Mart 1989'a dek tüm hastalara uygulanan Protokol 6 (Busulfan 14 mg/kg + Siklofosamid 200 mg/kg; GVHD profilaksisi CsA + metilprednizolon), 1989'da 222 retrospektif hasta üzerinde yapılan bu değerlendirme sonucunda sadece Klas 1 ve Klas 2 için uygun bulunmuş, hastalığın ilerlemiş evresinde olan Klas 3 hastalar için ise, bu tarihten itibaren, daha iyi sonuçlar elde etmeye yönelik yeni protokoller uygulanıma sokulmuştur. İlk yeni protokolda Cy dozunun azaltılması ile mortalite %47'den %18'e düşmüş, ancak immunosuppresyonun azalması sonucu rejeksiyon riski %12'den %40'a yükselmiştir. Klas 3 hastalar için yıllar içinde uygulanan farklı protokoller önemli bir gözlemi net olarak açığa çıkartmıştır:

- pediatrik yaş grubunda (yaş<17) sorun: artmış eritroid kitle dolayısı ile artmış rejeksiyon
- erişkin yaş grubunda (yaş≥17) sorun: artmış toksisite ve buna bağlı daha yüksek mortalite

Bu gözlemler ışığında Klas 3 hastalar için Nisan 1997 de uygulanmaya başlanan Protokol 26, son derece iyi sonuçlar vermiş olup (33 Klas 3 (yaş<17) hastada talasemisiz yaşam olasılığı %80), diğer bir çok merkezde de uygulanmaktadır.

Talasemili bir yaşamın yıllar boyu vücutta yaptığı bazı zararları KHT'nun düzeltilmesi beklenemez. Talasemili hastalarda yıllar boyu yapılan transfüzyonlarla vücutta biriken demir, KHT sonrası hafif demir birikimi olan hastalarda organizma tarafından kullanılmakta ve zaman içinde azalarak normale dönebilirken, orta veya ağır demir yükü olan hastalarda bu gerçekleşmemektedir. Nitekim bu hastalarda yıllar içinde biriken demirin yapmış olduğu doku harabiyeti ve organ hasarı KHT sonrası da devam etmektedir. Bu nedenle "talasemiden tam iyileşme" diyebilmek için bu hastaların (talasemiden kurtulmuş eski talasemiklerin) demir yükünü ortadan kaldırmak şarttır. Bu amaçla 1991'de başlatılan KİT sonrası demir şelasyon programı hem desferrioksamini hem flebotominin etkin olduğunu ve eski-talasemik bir hastada yıllar içinde birikmiş demirin vücuttan tamamen atılabileceğini göstermiştir. Özellikle ağır demir birikimi olan HCV pozitif hastalarda demirin toksik etkisinin daha da arttığı hatırlanmalı ve hastalar başarılı bir KİT sonrası mutlaka demir şelasyon programına alınmalıdır.

Allojenik KHT uygulamanın en büyük engellerinden biri HLA uygun kardeş bulunamamasıdır. Talasemide aile dışı HLA uygun donörden KİT uygulaması 1994'de başlamıştır. Alıcı ve vericinin immunogenetik özelliklerinin moleküler düzeyde çalışılması ile ve dikkatle seçilen bir verici ile yapılan aile dışı transplantasyonlar, özellikle Klas 1 ve Klas 2 hastalarda HLA uygun kardeşten yapılan KİT'na benzer sonuçlar vermiştir. Bu tip transplantların deneyimli ve belirli donanımı olan merkezlerde yapılması önerilmektedir.

Allojenik KİT'nda yıllarca kemik iliğinin ablasyonunu hedefleyen miyeloablatif hazırlama protokolleri kullanılmıştır. Günümüzde bu ilke değişmiş ve miyeloablatif olmayan KHT uygulamaları büyük ivme kazanmıştır. Talasemide KHT uygulamasında donör ve verici hücrelerinin bir arada bulunması anlamına gelen miks kimeranın nadir olmadığı ve kalıcı bir engraftman için tam donör kimerasının şart olmadığı görülmüştür. Miks kimera geçici (transient) olabilir, bu durumda tam kimeraya dönüşebildiği gibi, zaman içinde graftın kaybı yani rejeksiyonla da sonuçlanabilir. Geçici kimerada rejeksiyon riskini belirleyen en önemli faktör alıcı ve verici hücrelerinin miktarlarıdır. KİT sonrası erken dönemde alıcı hücrelerin %25'den fazla olması rejeksiyon riskini çok arttırmakta; bu oran %10'un altında olan hastalarda ise büyük oranda tam kimera oluşmakta ve rejeksiyon çok az görülmektedir. Asıl enigmayı kalıcı miks kimera (alıcı ve vericinin KHT'dan yıllar sonra bir arada bulunması durumu) geliştiren hasta grubu oluşturmaktadır. Alıcı ve verici hücrelerinin bir arada yaşayabilmelerini sağlayan mekanizmanın aydınlatılması için çalışmalar devam etmektedir. Çok az miktarda donör hücrelerinin (%30 kadar düşük oranda) yeterli miktarda β-globin zincir sentezi ve hemoglobin düzeyi sağlayabilmelerinin sırrı henüz çözülebilmemiş değildir. Kalıcı miks kimera oluşumunun mekanizması aydınlatıldığında talasemide KHT uygulamasını çok farklı boyutlar kazanacaktır.

Bir zamanlar erken çocukluk çağında kaybedilen talasemi majörlü hastalar bugün KHT ile sağlıklarına kavuşabilmektedirler. En büyük beklenti olan "gen transplantasyonu" gerçekleşinceye kadar, günümüzde talasemi ve KHT ile uğraşan tüm bilim adamlarının birleştiği aşağıdaki ortak görüş geçerliliğini sürdürecektir:

"HLA uygun kardeşi olan talasemi majörlü bir hastaya en kısa sürede, hastalığın ve tedavisinin organ hasarı yapmasına fırsat vermeden, allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanmalıdır".