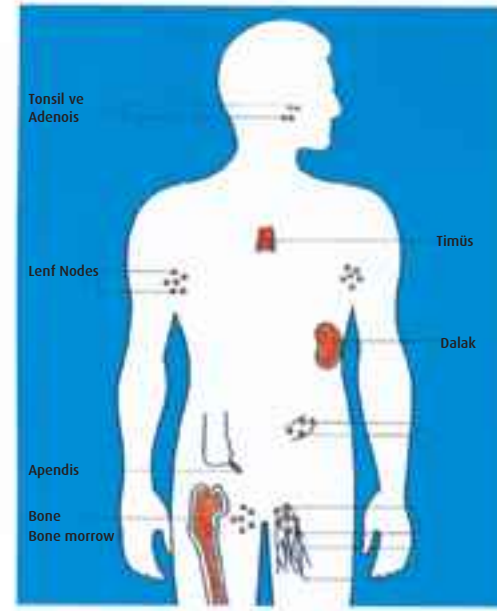
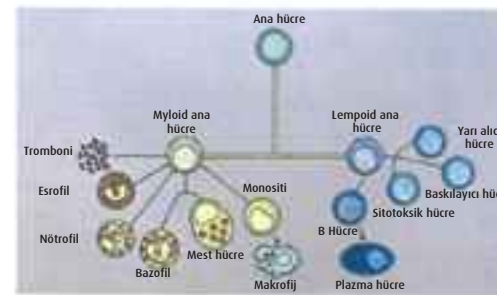


8a



8b



## BÖLÜM 8

### KULLANILAN TERAPÖTİK REJİMLER VE YENİ YAKLAŞIMLAR

#### KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU (NAKLİ) = (KİT)

Başarılı bir şekilde uygulandığı takdirde, kemik iliği transplantasyonu Talasemi Major hastalarına tam bir iyileşme sağlayabilir. 1981 yılında başlayan KİT bu güne kadar 1500 vakada uygulanmıştır.

#### 'KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU' NEDİR?

Kemik iliği kemiklerin içinde bulunan (**bakınız 8a**) kandaki bütün hücreleri oluşturan süngerimsi bir dokudur. Yetişkinlerde kaburga kemiklerinde, sternumda, kafatasında, kalça kemiklerinde ve omurga kemiklerinde bulunur; ancak yeni doğanlarda daha başka kemiklerde de bulunur. Kemik iliğinde kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositlerin üretildiği kök hücreler bulunur.

Kemik iliği transplantasyonu donör olarak adlandırdığımız sağlıklı bir kişiden alınan ve alıcı olarak adlandırdığımız hastaya verilen (bağışlanan) kemik iliğidir. Hastanın sağlıklı kemik iliği ilk önce ilaçlarla veya ısınlama ile tahrip edilir. Genellikle donörün kalça kemiğinden alınan sağlıklı ilik, hastanın damar yoluna normal kan nakline benzer bir şekilde sıvı olarak verilir. Donörün iliği alıcının kanına verildikten sonra donörün kemik iliği hücreleri, normal sağlıklı kan hücrelerini üretebilecekleri büyük kemiklere ulaşırlar ve işlem 2-3 hafta sürer.

### RİSKLER NELERDİR?

Her ne kadar işlem çok çok başarılı olsa da bazı riskler taşır. Bu nedenle her bir vakada riskler ve kazanımlar hesaba katılmalı ve ondan sonra transplantasyon yürütülmelidir. En iyi neticenin elde edilebilmesi için kemik iliği, tam doku uyuşmasının sağlanabileceği erkek veya kız kardeşlerden alınmalıdır.

Donörün iliği alıcının yerini almadan önce enfeksiyon veya kanama şeklinde komplikasyonlar gelişebilir. Daha ileri bir komplikasyon ise (greft versus host hastalığı) vericinin hastayı yabancı olarak algılamasıdır ki; bu da deride, barsaklarda ve karaciğerde hafif- ciddi hatta ölümcül problemlere neden olur.

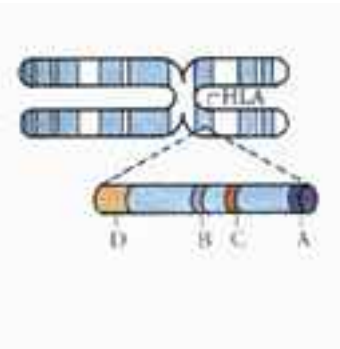
Uzmanlar talasemi ile ilgili olarak aşırı demir yüklenmesi, kronik hepatit, kalp ve endokrin problemleriyle KIT'den sonra daha kolay başedildiğini hatta bazı hasarlı organların bile iyileştiğini saptadığını belirtmişlerdir. Bununla beraber hastalar ömürleri boyunca dikkatlice takip edilmelidirler. KIT'den sonra hastada transplantasyondan önce birikmiş fazla demirin atılması gerekmektedir. Bu, şelasyon veya sadece haftada 1-2 kan alımıyla başarılabilir. Örnek olarak damardan 14 günde bir kilo başına 6 ml kan alımı yapılabilir.

Ancak KIT'in sadece kemik iliğini tedavi ettiğinin anlaşılması çok önemlidir. Bu nedenle hamile kalmayı planlayan hastaların genlerinin talasemiden etkilenmesinin kalıcı olduğu ve bu etkilenen genlerin bebeklerine geçebileceği hatırlatılmalıdır.

### RİSKLER NASIL EN AZA İNDİLİR?

a) Donörün seçimi: Riskin en aza indirgenmesinde en önemli yol, hastanın doku tipiyle vericinin doku tipinin tam uyuşmasıdır.

İdeal donör, alıcının HLA'sına tam uyan ikiz kardeş olanıdır. İkinci en uygun verici ise alıcının kardeşlerine en yakın HLA karakteristiği gösterendir. Erkek veya kız kardesten uygun verici 4'de 1 (%25)'dir. Aile dışında uygun verici bulmak ise çok zordur.

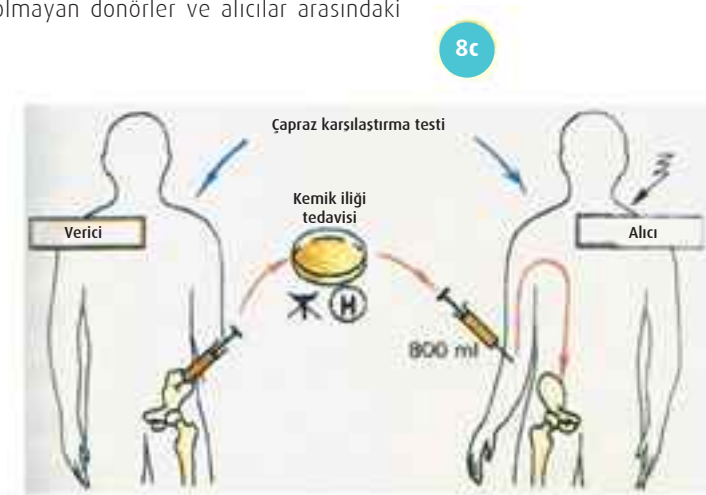


Doku tiplerini belirleyen genler beyaz küreler üzerinde belirlenen İnsan lenfosit antijeni (HLA) genleri olarak adlandırılır. Bu antijenler arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR kemik iliği transplantasyonunda en önemli rolü oynarlar. HLA-A bölgesinde 59; HLA-B'de 118; HLA-C'de 36; HLA-DR'de ise 137 antijen bulunur. Bütün bu sistemde daha birkaç HLA lokusu ve 500 gen bulunur ki bunlar milyonlarca mümkün kombinasyonlar yaratabilir. Ancak bu genler zincirler halindedir ve takım olarak miras alınırlar.

Kız ve erkek kardeşler, anne ve babalarının her birinden birer takım aldığından takımların benzeleme oranları %25 olabilir. Her hangi kardeşten birinin dokularının uyuşması ve aynı zamanda talasemi olmaması ihtimali büyük oranda ailenin genişliğine bağlıdır. Ortalama olarak KIT yapılacak hastaların sadece %30'u uygun akraba donörü bulabilirler.

Bu nedenle akrabalık dışı uygun ilik bulma arayışlarının zorluğu tasavvur edilebilir. Teorik hesaplamalar HLA profilinin kişiden kişiye değiştiğini ve akrabalık dışı faktörün milyona ulaştığını gösteriyor. Alıcı ve verici kemik ilikleri arasındaki uyum emniyet açısından çok önemli olup, uyum azaldıkça başarı da belirli bir şekilde azalır. Bu nedenle birinci derece akrabalar ve aile arasında uygun donör bulunması ihtimali kalmazsa diğer kişilere yönelinebilir. Buna ilaveten donörün kemik iliği fonksiyonlarının olgunlaşabilmesi için en az 3 yaşında olması gerekmektedir.

Yakın senelerde akraba bağı olmayan donörler ve alıcılar arasındaki transferi gerçekleştirebilmek için eşleşme teknikleri geliştirilmeye odaklanıldı ve donörler adına geniş bir havuz oluşturuldu; kayıtlar oluşturuldu. Dünyanın dört bir yanından gönüllü olan donörlerin test edilebilmeleri için isim ve adresleri alınarak HLA karakteristikleri listelendi. Böylece HLA eşleşmesine uygun bir alıcı bulunduğu an donör haberdar edilerek transplant olanağı sağlandı.



Akrabalık dışı kayıt alma fikri ilk 1987 yılında başlatıldı ve şu anda kayıtlı 3.5 milyon potansiyel donör listelenmiş ve kayda alınmış durumda ki bunların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da bulunmaktadır. Her ne kadar akrabalık dışı donörlerle çalışmalar yürütülse de riskleri azaltabilmek için daha fazla çalışma ve araştırma yapmak gerekir. Çünkü bu riskler hala akrabalar arası eşleşmelerden bir hayli yüksektir.

**b)** Alıcının (hastanın) seçimi: Bazı hastalar KİT (kemik iliği nakli) 'nde diğerlerinden daha fazla risk altındadır. Bazı risk faktörleri ve sınıflandırması şunlardır:

- Büyümüş karaciğer; 2cm'den daha büyük
- Hasarlı karaciğer; karaciğer fibrozisi veya skarı
- Demir yüklenmesinin kötü kontrolü

Bu faktörler doğrultusunda hastalar üç kategoriye ayrılırlar ve her birinin başarı oranı değişiktir. Mesela;1.kategoride risk faktörünün bir tanesi varsa 3.'de bütün risk faktörleri bulunur.

Daha ileri bağımsız bir risk faktörü de hastanın yaşıdır. 16 yaş üzeri hastalardaki başarı oranı, daha genç hastalardan daha zayıftır. (Aşağıdaki tabloya bakınız.)

Çocuk (16 yaş)	Sayı	Yaşam yüzdesi	Hastaliksız yaşam yüzdesi
Grup 1	121	95	90
Grup 2	272	85	81
Grup 3	125	78	59
Yetişkinler (17-22y)	70	70	66

#### (Pesaro Experience 1995)

İdeal olarak KİT yapılacak hastanın 16 yaş altı, sağlam karaciğere sahip, demir yüklenimi az ve de HLA eşleşmesine uygun kardeşinin olması gerekmektedir. Yukarıdaki tabloda da belirtildiği gibi transplantasyonda sağkalım oranları 16 yaş üzeriwalarda daha düşüktür.

#### TAM UYGUN KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONUNDA DİĞER YAKLAŞIMLAR

Doktorlar transplantasyonla ilgili olarak başarı oranını arttırmak ve komplikasyonları gidermek için uygun aile dışı donörleri,

uygun kardeş olmayan aile fertlerini ve uygun olmayan anne ve babalarla ilgili olarak çalışmaktadırlar. Bir görüş tedaviyi değiştirmek ve transplantasyondaki prosedüründe riski azaltıcı değişiklik yapmak. Ancak sonuçlar genelde değişiklik gösterdiğinden riskler ve faydalar her vakada ayrı ayrı değerlendirmeye alınmalıdır. (Aşağıdaki tabloya bakınız.)

#### Talasemide alternatif donörlerin KİT neticeleri

- 29 talasemi major hastası, yaşları 1.1-33y (ortalama 6 yaş)
  - 6 HLA uygun akraba
  - 2 uyusmayan akraba
  - 13 uyusmayan erkek - kız kardeşler
  - 8 uyusmayan anne -baba
- Reddetme / başarısız %55 (uyusmayan tiple ilgili değil)
- Akut GVHD I-IV %47
- Kronik GVHD %38
- Sağ kalım (FU 7.5y) %65
- Transplant ölümü %34 (%50 GVHD, %30 infeksiyon)

#### (Gaziev et al, Pesaro BMT 2000)

#### SONUÇ

Kemik iliği transplantasyonu tam anlamıyla uyan kardeşlerden yapıldığı takdirde iyileşme şansı çok yüksektir ve ölüm riskini iyi seçim yapılmış hastalarda %5'lere indirir. Transplantasyonda riskleri daha da azaltma çalışmaları sürdürülmekte olup, buna tam uyuma göstermeyen donör kardeşler de dahildir.

#### KORDON KANI TRANSPLANTASYONU

Bir başka transplant teknikinde etkilenmiş bir büyük çocuğu olan annenin karnındaki fetüsün HLA karakteristiginin incelenmesidir. Eğer fetüsün HLA'sı büyük çocuğunkine uygun ise kan hücrelerinin yapımından sorumlu kök hücrelerden zengin plasenta ve göbek kordonunda kalmış kan hasta çocuğa kemik iliği yerine verilir.

Ancak bu teknikteki en önemli kısıtlama donörün kordon kanının alıcının kilosuna başına minimum sayıda çekirdekli hücre ( $>1 \times 10^7$ ) bulundurulması gerekmektedir.

İlk başarılı kordon kanı transplantasyonu yapıldığı 10 seneden fazla olmuştur. O zamandan beri dünya çapında 500 operasyon yapılmıştır. Ayrıca bu tedavi talasemi major hastalarının iyileştirilmesinde de başarılı olmuştur. Ancak başarı oranlarını arttırmak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Talasemiler için kordon kanı transplantı:**

Transplantasyon yapılmış çocuk sayısı:	10
Hayatta kalan çocuk sayısı:	10
İyileşen çocuk sayısı:	4
Talasemi tekrar etmiş çocuk sayısı:	4

**(Rocha et al, 1998, Eurocord)**

**Bu tip transplantasyonların avantajları:**

- Kordon kanı göreceli olarak enfeksiyöz mikro organizmalardan arındırılmıştır
- Transplante dokunun reddedilmesi riski daha azdır, çünkü GVHD'e neden olan T-lenfositler doğumda tam anlamıyla fonksiyonel değildir. (bu talasemi hastalarında tam teyid edilmelidir)
- Konvansiyonel KIT'na göre daha az HLA uygunluğu gerekmektedir

Mümkün avantajların daha iyileştirilmiş neticelere vardığını gösteren sonuçlar şu ana kadar yetersizdir.

Aynı gönüllü kan bankalarında olduğu gibi şimdi de kordon kanı saklama ağı merkezleri kurulma çalışmaları yavaş yavaş başlamaktadır. Uygun muameleden geçirilmesi halinde kordon kanı  $-19 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de 20 yıl saklanabilir. 200 transplant vakasının yararlandığı, 7000 örneğin toplandığı en büyük kordon kanı bankası New York Kan Merkezidir. Bu merkezden kan elde edilip transplant yapma ederi 28000 \$'dır. Ayrıca Almanya, Fransa, İngiltere, İtalya, Belçika, Hollanda, İspanya'da kurulmuş kordon kanı bankaları mevcuttur.