**ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİ KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU**

**Prof. Dr. Savaş KANSOY**

**Prof. Dr. Serap AKSOYLAR**

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) malign ve malign olmayan birçok hastalıkta köklü tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. HKHT, malign hastalıklarda eradikasyonu sağlamak, aplastik anemiler ve immun yetmezlikler gibi hastalık-larda eksik olan hücreyi yerine koymak veya hemog-lobinopatilerde olduğu gibi hatalı üretim yapan hücre topluluğunu ortadan kaldırmak amacı ile yapılmak-tadır.

İlk allojenik HKHT 1957 yılında Don Thomas ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. 1960’lı yılların başlarında HLA gruplarının tanımlanması ve HLA uyumlu vericilerden nakillerin başlaması başarı ora-nını artırmıştır. Çocuklarda ilk başarılı allojenik HKHT ise 1968 yılında immün yetmezlik olgularında bildirilmiştir. 1980’lı yıllarda periferik kök hücre, 1990’larda kordon kanlarından yapılan nakillerin artması ve 2000’lerde ise akraba dışı (matched unre-lated donor / MUD) ile HKHT tüm dünyada yaygın-laşmıştır.

Son yıllarda kemik iliği dışında periferik kan ve kor-don kanının da kök hücre kaynağı olarak kullanıl-masının artması nedeni ile “kemik iliği nakli” yerine “hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ” termi-nolojisi daha çok tercih edilmektedir.

Günümüzde çocukluk yaş grubunda hematolojik malignensiler, immun yetmezlikler, hemoglobinopa-tiler, kemik iliği yetmezlikleri ve konjenital metabolik hastalıklarda hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde, bugüne kadar 3300 kadar kök hücre nak-linin yapıldığı ve ilginç olarak bunların %52,5’unun malign olmayan hastalıkların oluşturduğu görülmek-tedir.

**Kök Hücre Kaynakları**

**Kemik İliği**

HKHT da klasik kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Kemik iliği toplama işlemi “krista iliaca posterior superior” lojundan multipl ponksiyonlar ile ve genel anestezi altında yapılır. Başarılı bir engrafman için en az 2 - 4 X108 /kg (alıcı vücut ağırlığı) çekirdekli hücre toplanması hedeflenmektedir.

**Periferik Kan**

Son yıllarda, çoğu merkez otolog transplantasyonlarda kök hücre toplama işlemini periferik kandan yapmayı tercih etmektedir. Erişkin hastalarda kardeş veya akraba dışı nakillerde periferik kan kök hücre (PKH) kemik iliğinden daha çok kullanılır hale gelmiştir. Çocuk olgularda kemik iliği ürünü daha çok tercih edilmesine rağmen PKH kullanımı da artmaktadır. Sağlıklı çocuk vericilerden PKH toplanması ile ilgili bazı çekinceler varsa da işlemin güvenli olduğu ve yeterli sayıda CD34(+) kök hücrenin kolaylıkla toplanabileceğini bildiren birçok çalışma yayınlanmış-tır. Allojenik periferik kök hücre transplantasyonunun (PKHT) en önemli avantajı erken nötrofil ve trombosit engrafmenti sonucu infeksiyöz komplikasyonların sayı ve şiddetinin azalması, daha az transfüzyon desteği ve hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıdır.

Avantajların yanı sıra çocuk olgularda bazı sorunlar olduğu da unutulmamalıdır; Bunlardan biri toplama işlemi için venöz giriş gereksinimidir. Genellikle küçük çocuklarda kök hücre aferezi için yeterli kan akımı sağlamak amacıyla kateterizasyon gerekir. Çift lümenli bir kateter ile subklavyen veya femoral yoldan kateterizasyon yapılır. İkinci sorun kök hücre mobili-zasyonu için G-CSF kullanımıdır. Ayrıca yüksek sayıda (5-10 kat) lenfoid hücre verilmesi nedeniyle GVHD riski de artmaktadır.

**Umbilikal Kordon Kanı**

İlk kez 20 yıl kadar önce gerçekleştirilen başarılı umbilikal kord kanı (UKK) transplantasyonun­dan sonra gittikçe kullanımı artarak HKHT’nda kök hücre kaynağı için bir seçenek oluşturmuştur. Kolay elde edilebilmesi, tarama sürecinin kısa olması, viral kon-taminasyon ve GVHD riskinin düşük olması en önemli avantajıdır. Ayrıca 1-2 antijen uyumsuzluğun-da kullanılabilmesi nedeniyle seyrek rastlanan HLA gruplarına sahip olgularda önemli bir alternatiftir. Buna karşılık hücre sayısının kısıtlı olması kullanımını azaltan önemli bir faktördür.

Genellikle kabul edilen hücre sayısı CD34 (+) hücre için > 2,5 x105/kg ve toplam çekirdekli hücre için >2,5X107/kg’dir. Yetersiz hücre sayısı graft yetmez-liği ile sonuçlanabilir. Son yıllarda, hücre kültürleri ile hücre sa­yısını artırma, çift ünite ile transplantasyon, kemik içine infüzyon ve başka bir donörden elde edilen PKH’lerin eş zamanlı infüzyonu gibi yöntemler ile UKK transplantasyonlarında graft yetmezliğinin önlenebileceği bildirilmektedir.

**Hazırlama Rejimleri**

HKHT hazırlık aşamasındaki kullanılan protokoller şu amaçla uygulanmaktadır;

1. Graft için yer açma; verilecek kök hücrelerin kemik iliği stromasında nişlere yerleşmesi ve engrafman oluşması,

2. Alıcı immün sisteminin baskılanması; greft rejeksi-yonunun önlenmesi için alıcı immün sisteminin baskılanması gereklidir.

3. Primer hastalığın eradikasyonu; bu sayede malign hastalıklarda uzun süreli remisyon sağlanır.

Genellikle çocuklar erişkinlere oranla hazırlama reji-minin yan etkilerini daha iyi tolere ederler. Hazırlama rejimi ola­rak total vücut ışınlaması (TBI) çocuklarda geç yan etki olarak büyüme ve puberte geriliğine yol açabilmektedir. Bu nedenle, küçük çocuklar­da 2 yaş altında TBI kullanılması pek önerilmemektedir. En sık kullanılan hazırlama rejimi busulfan ile siklofosfamid kombinasyonudur. Altta yatan hastalığın özelliğine göre bazı ilaçlar da eklenebilmektedir. Bazı ALL çalışmalarında ise TBI+siklofosfamid ile daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Akraba dışı uygulamalarda ATG / monoklonal antikorlar da verilmektedir.

Klasik myeloablatif rejimler ile morbidite ve morta-litenin yüksek olması nedeniyle son yıllarda daha az toksik ve daha düşük dozlar içeren azaltılmış yoğun-lukta hazırlama rejimleri (RIC) geliştirilmiştir. Bu konuda, başarılı bir engrafman için minimum gerek-sinim, donör lenfositlerini içeren greft ile donör kime-rizminin sağlanabilmesi için yeterli immünsupresyon ve transplant sonrası remisyonun devamı için yeterli antitümör /antilösemik etkidir. Non-malign hastalık-larda kusurlu alıcı hematopoezinin normal donör hücreleri ile değiştirilmesi veya alıcıda eksik olan bir enzimin yapılabilecek duruma gelmesi azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleri ile de mümkün olabilmektedir. Fludarabin (FLU), RIC rejimlerinde en sık kullanılan ilaçtır.

Malign hastalıklarda ise ana amaç, minimal toksisisite ile maksimal ölçüde greft versus lösemi (GVL) veya greft versus tümör (GVT) etkisi sağlayabilmektir.

**Donör seçimi**

18-55 yaşları arasındaki her sağlıklı kişi potansiyel donördür. Günümüzde donör yaşı alt sınırı 1 yaşa kadar indirilmiştir. Literatürde 5 aylık donörler dahi gösterilmektedir. Kordon Kanı ise yeni doğan bir bebeğin dolaylı olarak donör olabilme imkanını sağla-maktadır.

Donörler içinde tam identik kardeş donörler tercih edilmektedir. Ancak, sağlıklı bir kardeşin uygun donör olma olasılığı % 25-30’dur. Bu nedenle, Kİ bankaları aracılığı ile yurtiçi ve yurtdışında akraba dışı vericiler aranarak verici bulma şansı %75-80’e çıkarılmaktadır.

**Kök Hücre Ürününün Verilmesi**

Yeni elde edilmiş veya çözündürülmüş kök hücre ürünü, bir Hickmann / Broviac tipi santral venöz katater aracılığıyla, 1-2 saatlik sürede, IV infüzyon şeklinde vücuda verilir.

Dolaşıma katılan stem hücreler Kİ’de 3-4 saat içinde hematopoetik mikro çevreye yerleşir, 3-4 gün sonra üretime başlar. Hematopoetik alana giren kök hücre-lerin çoğalarak koloni oluşturması ve üretime geçmesi engrafment olarak değerlendirilir. Olaysız bir HKHT’nde bu süre ortalama 14-21 gündür, kordon kanı nakille-rinde 6 haftayı da bulabilir. Normal granülosit ve trombosit düzelmesi 40-50 gün sonra, hematokrit düzelmesi ise 60-90 gün sonra oluşmaktadır.

Kİ verilmesi sırasında dispne, hipertansiyon gibi yüklenme belirtileri ve allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Erken dönem komplikasyonları içinde görülen graft rejeksiyonu, engraftment sağlandıktan sonra gelişen red olayıdır. Graft başarısızlığı ise graftın tutmamasıdır

**Çocuklarda HKHT endikasyonları**

**Akut Lenfoblastik Lösemi**

Birinci tam remisyonda sadece çok yüksek riskli olgularda HKHT uygulamaktadır. Moleküler biyolojik belirteçler, kromozomal bozukluklar, prednizolona kötü yanıt veya başlangıç tedavisine yanıtsızlık gibi risk faktörler göz önüne alındığında yüksek risk grubuna giren bir çocuk hastada, eğer HLA uygun kardeşi varsa allojenik HKHT’na gidilmelidir. BFM grubunun bir çalışmasında birinci tam remisyonda HKHT uygulanan T hücreli ALL olgularında 5 yıllık hastalıksız yaşam % 67 bulunurken sadece kemoterapi uygulanan ol­gularda bu oran % 42’de kalmıştır. Benzer olarak çok yüksek riskli ALL olgularında 5 yıllık hastalıksız yaşam oranı HKHT uygulanan grupta % 57, sadece kemoterapi alan olgularda ise % 41 olarak bildirilmiştir.

Erken relaps ALL olgularında hem akraba hem de akraba dışı HKHT endikasyonu vardır. Eğer HLA uyumlu donör bulunamaz ise akraba dışı kordon kanı, birden fazla doku grubu uyumsuz veya haploidentik nakil düşünülebilir. Klingebiel ve arkadaşları yüksek CD34+ hücre kullanılarak iyi seçilmiş donörler ile deneyimli merkezlerde haploidentik nakillerde başarılı sonuçlar alınabileceğini bildirmişlerdir. ALL olgula-rında otolog HKHT sadece geç relaps veya ekstra-medüller relaps durumları ile sınırlıdır (Tablo 1).

**Akut myeloid lösemi**

Prognostik risk sınıflamasına göre iyi risk grubunda olan olgularda çok ilaçlı kemoterapi protokolleri ile iyi sonuçlar alındığı için HKHT önerilmemektedir. HLA uyumlu kardeş donörü olan yüksek risk AML olgu-larında kesinlikle allojenik HKHT endikasyonu vardır. Uygun kardeş donörü olmayan yüksek risk AML olgularında otolog HKHT’nun yararlı olabileceği de bildirilmektedirr. EBMT’nin 387 olguluk çalışmasında EFS % 60 olarak bildirilmiştir. Infant AML, M0, M6 ve M7 alt tiplerde ise akraba dışı HKHT endikasyonu vardır. Ayrıca relaps AML olgularında kardeş veya akraba dışı donörden HKHT endikasyonu vardır.

**Kronik Myeloid Lösemi**

Çocukluk çağında KML lösemiler arasında %1-2 oranında görülür. HKHT küratif tek tedavi olarak kabul edildiği için bu olgularda erken dönemde akraba veya akraba dışı donörden nakil önerilmektedir. Ancak tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile alınan başarılı sonuçlar nedeniyle HKHT endikasyonu ve zamanlaması konusunda tartışmalar olmaktadır. EBMT tarafından yayınlanan bir çalışmada TKI baş-landıktan sonraki 3 ayda hematolojik, 6. ayda minor sitogenetik ve 12. ayda tam sitogenetik cevap alınan olgularda HKHT nin ertelenebileceği bildirilmektedir. KML’de TKİ’ne karşı direnç de gelişebilmektedir. Tam uygun aile içi verici veya 10/10 uygun akraba dışı verici olması halinde transplantasyon düşünül-melidir.

**Lenfoma**

Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli veya tekrarlayan lenfoma olgularında otolog HKHT ile uzun süreli hastalıksız yaşam sağlanabilmektedir. Ancak allojenik HKHT nin rolü henüz belli değildir. Dirençli veya tekrarlayan non-Hodgkin lenfomalı olgularda otolog ve allojenik HKHT ile 5 yıllık olaysız yaşam sonuç-larının benzer olduğu, ancak lenfoblastik lenfomalı çocuklarda allojenik HKHT ile daha iyi sonuç alındığı bildirilmektedir. Hodgkin Hastalığı’nda, 12 aydan daha kısa sürede relaps olan veya ilk tedaviye refrak-ter seyreden vakalarda önce otolog nakil denenmeli, tekrar relaps halinde allojenik transplant düşünül-melidir.

**Myelodisplastik Sendromlar**

MDS veya sekonder AML’li çocuk olgularda akraba veya akraba dışı HKHT’nin seçenek tedavi olduğu birçok merkezce kabul edilmektedir. Jüvenil myelo-monositik lösemi (JMML) erken çocukluk döneminde rastlanan, seyrek ancak ölümcül seyreden myelodis-plastik / myeloproliferatif bir hastalıktır. HKHT yapıl-mayan olgularda yaşam ihtimali % 10’un altındadır. Fakat HKHT yapılan olgularda relapsın sık ve mortalitenin yüksek olması da çok önemli sorundur.

**Tablo 1.** Kemik İliği ve Kök Hücre Nakli Uygulanan Hastalıklar

1. **Malign Hastalıklar**

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Myelositer Lösemi (KML), Multipl Myeloma (MM), Myelodisplastik Sendrom (MDS), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin Hastalığı (HD), Nöroblastoma (NB), Meme Kanseri (BC), Germ Hücreli Kanser (GCC)

1. **Malign Olmayan Hastalıklar**

 **1.** Doğmalık Hastalıklar

Kan Hastalıkları; Talasemi Major (TM), Orak Hücreli Anemi (SS), Fanconi Aplastik Anemi (FAA)

Kemik Hastalıkları; Osteopetrozis (OP)

Depo Hastalıkları; Marotaux-Lamy, Hurler Sendromu, Hunter Sendromu, San Filippo Sendromu, Morquio Hastalığı, Gaucher Hastalığı, Glikojen Depo Hastalığı, Metakromatik Lökodistrofi

Immun Yetmezlikler; Ağır Kombine İmmun Yetmezlik (SCID), Wiskot-Aldrich Sendromu (WAS)

Diğer; Konjenital Nötropeni, Kronik Granülomatöz Hastalık (KGH), CD 11/18 Yetmezliği, Chediak Higashi Sendromu

1. Akkiz Hastalıklar

Kan Hastalıklar; Aplastik Anemi

İnfeksiyon Hastalıkları; AIDS

**Hemofagositik Lenfohistiositoz (HLH)**

Ailesel HLH’de allojenik HKHT temel küratif tedavidir. X-e bağlı lenfoproliferatif hastalık, Griscelli ve Chediak-Higashi olguları da benzer klinik tablo ile gelebilir ve HKHT’na cevap verebilir. HKHT ile alınan başarılı sonuçlar nedeniyle bu grup hastalarda haploidentik nakiller de denenebilir.

**Primer immün yetmezlikler**

Ağır kombine immune yetmezlikler (SCID), çeşitli T hücre bozuklukları, Wiskott-Aldrich sendromu, löko-sit adezyon eksikliği, kronik granülomatöz hastalık, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, ailesel lenfohistiositozis ve X-e bağlı lenfoproliferatif hastalıkta allojenik HKHT tek kesin tedavi yöntemidir. Bu olgularda hem akraba hem de akraba dışı nakil endikasyonu vardır.

SCID, tanı konulur konulmaz HKHT uygulanacak en acil hastalıklardan biridir. Eğer HLA identik kardeş donör varsa hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi uygulanmadan nakil işlemi uygulanabilir. HLA iden-tik kardeş yok ise diğer donörlerden nakil endikasyonu vardır. Ancak bu nakillerde hazırlama rejimi öneril-mektedir. Transplantasyon sonrası T hücre fonksi-yonları hızla düzelir. B hücre fonksiyonları B(+) SCID olgularının hemen hemen tamamında düzelirken B(-) olguların % 40’ında negatiftir. Akciğer enfeksiyonu-nun varlığı, B(-) tip ve geç tanı kötü prognozda rol oynayan en belirgin faktörlerdir.

**Akkiz Ağır Aplastik Anemi (SAA)**

HLA uygun kardeş vericisi olan SAA olgularında kesin olarak allojenik HKHT endikasyonu vardır. Aile içi uygun vericisi bulunamayan olgularda ise öncelikle ATG ve siklosporin-A ile immunsupresif tedavi denenmelidir. İmmünsüpresif tedaviye yanıtsız hasta-lar için öncelikli olarak akraba dışı donörden öncelikle kemik iliği, sonraki seçenek olarak PKH aranmalıdır. Kordon kanı SAA’li hastalarda çok tercih edilmemek-tedir. Son olarak, çocuk ve adolesan olgularda kardeş ve akraba dışı HKHT sonuçlarına göre 10 yıllık yaşam oranlarını sırasıyla % 96. 7 ve % 84. 7 bulunmuştur.

**Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri**

**Fanconi Anemisi (FA)**

FA değişik somatik bozukluklar, ilerleyici kemik iliği yetmezliği, malignensiye eğilim (öz. akut lösemi) ile karekterize seyrek rastlanan genetik bir hastalıktır. FA olgularında HLA uygun aile içi veya dışı vericilerden HKHT endikasyonu vardır. Ancak bu hastalarda HKHT’nin sadece hematolojik bozuklukları düzelt-meye yönelik bir tedavi olduğu konusunda nakil öncesi aileye bilgi verilmelidir. FA’li hastalarda DNA hasarı nedeniyle alışılmış hazırlama rejimleri ağır toksisiteye neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda fludarabin kullanılan düşük yoğunlukta rejimler tercih edilmektedir. HKHT sonrası FA olguları çeşitli organ disfonksiyonları ve artmış malignensi riski yönünden yakından izlenmelidir.

**Diamond Blackfan Anemisi (DBA)**

Kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerin azalması veya yokluğu ile karekterize olan bu olgularda steroid yanıtsızlığı veya bağımlılığı varsa allojenik HKHT endikasyonu vardır. HLA uyumlu kardeşten yapılan nakillerde 5 yıllık yaşam % 87. 5 olarak bildirilmiştir. Ancak alternatif vericilerden yapılan HKHT’larda sonuçlar daha kötüdür.

**Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni**

Otozomal resesssif geçiş gösteren ve hayatın ilk günlerinde tanı konulabilen bu olgularda HKHT tek tedavi edici yöntemdir.

**Kostmann Sendromu ve Ağır Konjenital Nötropeni**

Ağır nötropeni ve sık bakterial enfeksiyonlar ile karekterize olan bu olgularda özellikle G-CSF direnci veya MDS/AML söz konusu ise akraba veya akraba dışı allojenik HKHT endikasyonu vardır.

**Hemoglobinopatiler**

Destekleyici tedavilerdeki son gelişmelere rağmen bugün için talasemi ve orak hücre anemisinde tek kesin tedavi yönteminin HKHT olduğu kabul edilmek-tedir. HKHT sonrası talasemisiz yaşam % 75-80 olarak bildirilmektedir. Düşük risk grubunda ve erken yaşlarda sonuçlar daha başarılıdır. Bu nedenle akraba vericisi olan beta talasemili olgularda henüz demir birikimine bağlı komplikasyonlar gelişmeden erken dönemde HKHT uygulanmalıdır. Başarılı sonuçlar bildirilmiş olsa da tam uyumlu olmayan akraba veya akraba dışı uyumlu vericilerden nakil yapılması greft reddinin, nakil ilişkili mortalitenin ve GVHD riskinin yüksek olması nedeniyle henüz rutin bir uygulama olarak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Beta tala-semi ve orak hücre anemisinde kordon kanı ile de olumlu sonuçlar yayınlanmıştır. Ancak hemoglobino-patilerde kordon kanı ile yapılan nakillerde greft yet-mezliği ve hastalığın tekrarlaması en önemli sorundur.

Ülkemizde Talasemi majör’de yapılan kök hücre nakil-lerin tüm transplantasyonların %20 kadarını oluştur-ması dikkati çekmektedir.

Günümüzde orak hücre anemili hastalarda daha iyi destekleyici tedavi verilebilmesi, pnö­mokok aşılarının ve hidroksi üre tedavisinin başarılı sonuçları ile yaşam kalitesi artırılabildiği için HKHT sadece yüksek riskli olgulara sınırlı kalmıştır.

**Metabolik Hastalıklar**

Çoğunluğu lizozomal depo hastalıkları olan bu olgularda HKHT nin etkisi eksik olan enzimin donör kökenli hücrelerden hastanın retiküloendotelial siste-mine veya solid organlara transferine dayanmaktadır. Adrenolökodistrofi (ALD) Tip-I mukopolisakkoridoz (Hurler sendromu) ve osteopetrozisli çocuklarda allojenik HKHT rutin olarak uygulanmaktadır.

**Solid Tümörler**

Nöroblastoma ve Ewing sarkomunda otolog HKHT ile daha iyi sonuçlar alındığını bildirmektedir. Bu olgularda prospektif ve randomize çalışmalar ile kesin endikasyon olduğu kabul edilmiştir. Aşağıdaki durum-larda da solid tümörlü çocukların otolog HKHT’den yarar görebileceği düşünülmektedir;

Germ hücreli tümörler: Relaps veya ilerleyici hastalık olan olgularda,

Yumuşak doku sarkomları: Evre IV veya rezeke edilemeyen, relaps sonrası,

Wilm’s tümörü: Yüksek risk histoloji veya relaps,

Beyin Tümörleri: Lokalize nüks olan ve kemosensitif medullablastomlu veya yine kemoterapiye yanıtlı yüksek grade gliomalı çocuklarda.

Tedavi ilişkili toksisite riskinin yüksek olması nede-niyle genellikle solid tümörlü çocuklarda allojenik HKHT rutin olarak önerilmemektedir.

**Transplantasyon İlişkili Komplikasyonlar**

Hazırlayıcı rejimlerde kullanılan yüksek doz kemote-rapi ve/veya radyoterapi (TBI) alıcının tüm organlarını etkileyebilir ve değişik şiddette erken veya geç ikincil etkilere neden olabilir. Komplikasyon gelişmesinin bireysel yatkınlık, immunsupresif tedaviler, transplant öncesi tedavilerle ilişkili toksisiteler ve nakil sırasında eşlik eden diğer faktörlerin varlığı ile ilişkili olabildiği bilinmektedir. HKHT’nda asıl hedef altta yatan hastalıkta kür sağlamak olmasına karşılık özellikle büyümesi devam eden çocukta komplikasyonların erken tanınması, tedavisi veya önlenmesi transplant başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir.

**Enfeksiyöz Komplikasyonlar**

Enfeksiyöz komplikasyonlar transplant ilişkili morbi-dite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. GVHH varlığı, gecikmiş immun rekonstitüsyon ve otolog nakile oranla allojenik nakil en önemli risk faktör-leridir. Enfeksiyonlar, özellikle myeloablatif rejim kullanılan allojenik transplantlarda, üç ayrı dönemde incelenebilir;

1. Engrafman öncesi dönem; Hazırlayıcı rejim ile başlar ve nötrofil sayısı normal sınırlara gelene dek devam eder. Hazırlayıcı rejimlerdeki sitotoksik ajanların en fazla etkilediği hücreler, bölünme hızı yüksek hücre grupları, özellikle kemik iliği öncül hücreleri ve mukozal epitel hücreleridir. Bunun sonucu olarak ağır ve uzamış nötropeni, ağır muko-zitisler gelişir ve mukozal bariyerin bozulması sonucu bakteriyemilere ortaya çıkabilir. En sık karşılaşılan patojenler streptokoklar, gram negatif bakteriler, candida türleri ve eğer nötropeni uzun sürerse aspergilloz türleridir.

2. Engrafman sonrası dönem; Nötrofil sayısının nor-male gelmesi ile başlar. B ve T lenfosit sayısının düzelmesi yani yaklaşık posttransplant 100. güne dek devam eder. Bu dönemde hücresel ve humoral immun yetmezlik belirgindir. CMV enfeksiyonu riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Seronegatif olgularda primer enfeksiyon veya seropozitif olgu-larda reaktivasyon şeklinde gelişebilir. GVHH var-lığı ve şiddeti enfeksiyon açısından en önemli risk faktörüdür. Bu dönemde özellikle GVHH olan ve/veya steroid tedavisi kullanılan olgular invaziv aspergilloz enfeksiyonları açısından da büyük risk taşır.

3. Geç post-transplant dönem; Nakil sonrası +100. günde başlar ve immunsupresif tedavi kesilene dek devam eder. Fonksiyonel hiposplenizm nedeniyle kapsüllü bakteriler özellikle de S. pnömoni en önemli patojendir. Aspergilloz, pnömosistitis jiro-veci, çeşitli virüsler özellikle de respirator sinsityal veya parainfluenza virüsü gibi solunum yolu virüs-leri ve varisella-zoster virüsü ağır enfeksiyonlara yol açabilir.

Transplantasyonun her üç döneminde de enfeksi-yondan korunma yöntemleri, aşılama ve farmakolojik yaklaşımların önerilen şekilde uygulanması enfeksi-yoz komplikasyonların önlenmesi veya en azından azaltılması açısından önemlidir.

**Antibakteriyal profilaksi**

Genel profilaksi için kotrimaksazol, gastrointestinal dekontaminasyon için oral gentamisin, vankomisin, büyük çocuklarda kinolon türevleri kullanılmaktadır. Profilaksi genellikle kök hücre infüzyonu öncesi başlar ve nötrofil düzelmesine kadar devam edilir. Ancak ağır kronik GVHH olan veya fonksiyonel asplenizmi nedeniyle S. pnömoni açısından risk taşıyan olgularda profilaksi süresi uzatılabilir.

**Antifungal profilaksi**

Engrafman öncesi dönemde nötropeni, ağır mukozit ve santral venöz kateter varlığı invazif candidiazis riskini belirgin arttıran risk faktörleridir. Engrafman sonrası dönemde de, ka­teter kullanımına devam edilir veya ağır gastrointestinal GVHH gelişir ise risk aynı oranda devam eder. Genel olarak allojenik HKHT sonrası +90. güne kadar ve GVHH varlığında immun-supresif tedavi boyunca antifungal profilaksi verilmesi önerilmektedir. Flukanazol en sıklıkla kullanılan ajandır. Ağır hücresel immün yetmezliği olan olgular küf mantarları açısından riskli kabul edilmeli ve risk dönemi boyunca küf mantarlarına etkili olduğu bilinen ilaçlarla profilaksi uygulanmalıdır. Flukanazolun küf mantarları üzerine etkisi yoktur. Antiküf etkisi olan antifungal profilaksi düşünülüyor ise vorikanazol veya posakanazol tercih edilmelidir. Nakil öncesinde inva-zif aspergilloz öyküsü olan olgularda HKHT sürecinde antiküf etkisi bulunan ajanlar (Vorikanazol) ile sekonder profilaksi yapılması önerilir.

**Antiviral profilaksi**

Allo-HKHT alıcılarında erken CMV infeksiyonu riski posttransplant +100. güne kadar antiviral profilaksi uygulanır. Yüksek doz asiklovir, gansiklovir ve vala-siklovirin bu amaçla kullanımda etkin olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. CMV hastalığında ilk tercih edilen ajan genellikle gansiklovirdir, ikinci basamak tedavide kullanılan foskarnet de en az gansiklovir kadar etkilidir.

Herpes simpleks virüsü açısından seropozitif olgulara -1 ile +90. günler arasında asik­lovir ile profilaksi önerilmektedir.

**Graft versus host hastalığı**

GVHH allojenik HKHT’nun en önemli komplikasyon-larındandır. Pediatrik olgularda alternatif vericilerin kullanımı ile sıklığı artmıştır.

GVHH en basit anlatımıyla verici T hücrelerinin alıcı antijenlerini yabancı tanıması sonucu oluşmaktadır. Akut (aGVHH) ve kronik (kGVHH) olmak üzere iki farklı grupta sınıflamak mümkündür. Akut ve kronik ayırımında genellikle başlangıç zamanı kullanılmakta ve transplant sonrası +100. günden önce gelişenler akut, +100. günden sonra başlayanlar veya devam etmekte olanlar ise kronik olarak isimlendirilmektedir.

GVHH profilaksisi, kalsinörin inhibitörlerinin [siklos-porin A (CsA)] kısa süreli metotreksat (MTX) ve/veya MMF ile kombine edilerek yapılabilir.

GVHH tedavisinde ilk seçenek profilakside kullanılan immunsupresyona devam edilmesi ve ek olarak metilprednizolon başlanmasıdır.

**Gastrointestinal sistem ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar**

Gastrointestinal toksisite, alıcılarda en sık görülen hazırlayıcı rejime bağlı toksisitedir. Alkilleyici ajanlar, ağır mukozit ve ishal, bulantı kusma gibi istenmeyen etkilere neden olur. İlerleyici olursa özafajit, kolit, tiflit gibi daha ağır klinik bulgulara yol açabilir.

HKHT alıcılarında oral beslenme özellikle önerilmekte-dir. İştahsızlık, anoreksi ve belirgin kilo kaybı halinde, olguların büyük çoğunluğunda enteral veya parenteral beslenme ihtiyacı vardır. Ağır gingivit, diş kökü anor-mallikleri, her türlü diş ve diş eti bozuklukları görüle-bilir ve transplant yaşı küçüldükçe görülme sıklığı artar. Özellikle TBI alan veya kGVHH gelişen olgularda tükrük salınımındaki azalmaya bağlı olarak bu tür oral komplikasyonların sıklığı fazladır. Radyoterapinin tükrük bezlerinde yarattığı hasar kalıcı olabilir.

HKHT alıcılarında en sık etkilenen organlardan biri de karaciğerdir. Akut ve kronik GVHH, venooklüsif hastalık (VOH), çoklu transfüzyona bağlı demir aşırı yüklenmesi, viral hepatitlerin reaktivasyonu, kronik hepatit veya fırsatçı enfeksiyonlar HKHT sürecinde en sık görülen akut veya kronik karaciğer hastalıklarıdır. VOH, yeni adıyla sinozoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), sarılık, ağrılı hepatomegali ve sıvı retansiyonu ile karakterize, genellikle nakli takiben ilk 20 gün içinde gelişen ancak bazı rejimlerde daha geç ve hatta çift başlangıçlı olarak izlenebilen bir komplikasyon-dur. Çocuklardaki indsidansı % 27-40 olarak bildiril-mektedir. Endotel hasarı, sinuzoidal fibrozis, mikro-trombüs oluşumu, fibrin depolanması patofizyolojide rol oynar ve hepatik nekroz ile sonuçlanabilir. Has-tanın 5 yaş altında olması, haploidentik veya akraba dışı vericiden transplant yapılması, altta yatan hastalı-ğın osteopetrozis veya HLH olması, daha önce abdo-minal ışınlama uygulanması, hepatik siroz varlığı, mye-loablatif rejimle ikinci transplant yapılması veya busulfan bazlı rejimlerin kullanılması tanımlanan risk faktörleridir.

Defibrotide ile hem tedavide hem de profilakside başarılı sonuçlar alınmaktadır.

HKHT alıcılarında gastrointestinal ve karaciğer kGVHH sıklığı % 24 ve % 28 olarak bildirilmiştir. Disfaji, ağrı, kilo kaybı en sık görülen kGVHH ilişkili yakınmalar olup, mukozal eritem, likeniform hiperke-ratoz, ağız içi ülserasyonlar, karaciğer enzimleri ve bilirubinde artış sıklıkla saptanan bulgulardır.

**Pulmoner komplikasyonlar**

Pulmoner komplikasyonlar, pediatrik yaş grubunda daha nadir görülmekle birlikte, transplant ilişkili mortalitenin önemli nedenlerindendir. Transplant sonrası ilk 100 günde görülen erken komplikasyonlar arasın-da, pulmoner ödem, bakteriyel, fungal ve viral enfek-siyonlar, idiopatik pnömoni sendromu (IPS) ve diffüz alveolar hemoraji (DAH) sayılabilir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinin enfeksiyon olmaksızın kanlı olması tanıyı destekler niteliktedir. Tedavide yüksek doz metil prednizolon en yararlı seçenektir.

Geç dönem enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonlar restriktif veya obstrüktif tipte olabilir. Bronşiolit obliterans (BO), bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP), idiyopatik pnömoni sendromu (IPS) bu grupta sayılabilir.

**Renal komplikasyonlar**

HKHT alıcılarında nefrotoksisite genellikle birçok nedene bağlıdır. Kullanılan ilaçlar, sepsis, venooklusif hastalık, ve GVHH, renal yetmezlik gelişimi açısından risk yaratmaktadır. Pediatrik olgularda akut böbrek yetmezliği insidansı % 25 ile % 50 arasında bildirilmiş olup, bunların % 5-10’u renal replasman tedavileri gerektirmektedir.

Transplantasyon sonrası görülebilecek komplikasyon-lardan bir diğeri, hemen her zaman renal tutulumun eşlik ettiği, anemi, trombositopeni, ateş ve/veya nöro-lojik bozukluklarla karakterize olan trombotik mikro-anjiopati (TAM)’dir. TAM, genellikle +60 gün civa-rında gelişir. Hazırlayıcı rejimle birlikte diğer faktörler yaygın endotel hasarına ve beraberinde mikro dola-şımda trombüs oluşumuna neden olan intravasküler trombosit aktivasyonuna neden olmaktadır. Tedavide immünsupresiflerin kesilmesi ve destek tedavileri önerilmektedir.

HKHT sonrası önemli morbidite ve hatta mortalite nedenlerinden biri de hemorajik sistittir (HS). İnsidans % 1 ile % 25 arasında değişmektedir. Transplantasyon sonrası erken (ilk 72 saat) veya geç dönemde (1. aydan sonra) gelişebilir. Hazırlayıcı rejimin üroepitel üzerine doğrudan toksik etkisi neden olabileceği gibi, insan polyomavirüs tip BK veya JC, adenovirüs veya CMV gibi viral ajanlar da sorumlu tutulmaktadır. Hiperhid-rasyon ve mesna gibi ajanların kullanımı etkin önleyici yaklaşımlardır.

**Kardiyak komplikasyonlar**

Transplantasyon ilişkili kardiyotoksisite hem başlangıç zamanı hem de bulgular açısından çeşitlilik gösterebilir. Olguların çoğunda transplantasyon sırasında veya hemen sonrasında kardiyak işlev bozukluğu gelişmekte ve çoğu asemptomatik % 50’sinde olan olgular kalıcı olmaktadır. Olgularda ventrikül işlev bozukluğu, iletim bozuklukları, perikardiyal veya damarsal anormallikler gibi farklı kardiyak hasarlanmalara ait değişik klinik bulgular görülebilir.

**Endokrinolojik geç komplikasyonlar**

HKHT sonrası yaşam sürelerinin uzaması ile özellikle geç dönem endokrin komplikasyonlar önem kazan-mıştır. Transplant olgularında tiroid işlev bozuklukları sıkça gelişmekte olup, en sık kompanse hipotiroidi olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların % 15’inde belirgin hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir. Tiroid işlev bozukluğu kemoterapi, radyoterapi veya kGVHH’na bağlı gelişebilmekle beraber, en önemli risk faktörü radyoterapidir. Diğer önemli bir endokrinolojik prob-lem, steroid kullanımına bağlı gelişen adrenal yetmez-liktir. Testiküler veya ovaryan yetmezlikler genellikle hazırlayıcı rejime ikincil olarak gelişmektedir. On yaşından büyük kız çocukların hemen tümünde, 10 yaş altı olguların yaklaşık yarısında genel kullanılan TBI dozları ile ovaryan yetmezlik gelişmektedir. Hazırlayıcı rejimde busulfan kullanımı ise hemen tüm olgularda ovaryan yetmezliğe neden olmaktadır. Olguların çoğunda hipergonadotropik hipogonadism gelişmekte ve kalıcı olmaktadır. Ovaryan yetmezliği gelişen olgularda estrojen ve progestin ile seks hormon replasmanı yapılabilir. Fertilite açısından seksüel maturasyonu olan erkek olgularda hazırlayıcı rejim öncesi sperm saklanabilir.

**İkincil kanserler**

Transplant olgularının uzun yıllar süren izlemleri farklı bir sorunu da beraberinde getirmiş ve bu olgu-larda ikincil kanser riskinin artmış olduğu görül-müştür. Radyoterapi, tüm vücut ışınlaması, alkilleyici ajanlar başta olmak üzere uygulanan kemoterapötik ajanlar, kronik GVHH varlığı, transplant sırasında hasta yaşının küçük olması ve genetik yatkınlık ikincil kanserler açısından risk yaratan faktörler olarak tanımlanmıştır. En çok görülenler cilt, orofarenks, tiroid ve meme kanserleridir. Transplant olguları ikincil lenfo-proliferatif hastalıklar ve hematolojik maligniteler açısından da yakın takip edilmelidir.

Sonuç olarak, malign ve bazı malign olmayan hasta-lıklarda “Kemik İliği” ve “Kan Kök Hücre” nakilleri ile kür şansı elde edilebilmektedir. Malign hastalığı olanlar primer hastalık ile beraber kemoterapi ve radyoterapinin erken ve geç etkilerinden uzaklaşmak-tadır. Bazı doğmalık hastalıklarda, hasta transfüzyon ihtiyacından kurtulmakta ve geç endokrin etkilere maruz kalmamakta, normal bir yaşam süresine kavu-şabilmektedir. Kısacası, insanın yaşam kalitesinde belirgin bir artma sağlanmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957; 257:491-6.
2. Foeken LM, Green A, Hurley CK, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of un­related donors for transplantation: the WMDA annual reports. Bone Marrow Transplant. 2010 Feb 15. [Epub ahead of print].
3. Oski, Section III, sayfa 426.
4. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTC) 1996-2003. Bone Marrow Transplant 2005; 35(4):361-7.
5. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. Bone Marrow Transplant 2001; 27(7):689-92.
6. Gratwohl A, Carreras E. Principals of conditioning. In: Hematopoetic Stem Cell Transplantation, The EBMT Handbook. Eds: Apperly J, Carreras E, Gluckman E Grawthol A, Masszi T. European School of Hematology, 2012.
7. Yaniv I, Stein J. EBMT Paediatric Working Party. Reduced-intensity conditioning in children: a reappraisal in 2008. Bone Marrow Transplant 2008; 41(Suppl 2): S18-22.
8. Raymond C, Barfield RC, Kasow KA, Hale GA. Advances in pediatric hematopoetic stem cell transplantation. Cancer Biology and Therapy 2008; 7(10):1533-1539.
9. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010; 45:219-234.
10. Dini G, Miano M. HSCT for acute myeloid leukemia in children In: Hematopoietic stem cell transplantation EBMT Handbook. 5th Ed. Eds: Apperly J, Carreras E, Gluckman E Grawthol A, Masszi T. European School of Hematology 2008, p:499-503.
11. Peters C, Schrauder A, Schrappe M et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. Bone Marrow Transplant 2005; 35(Suppl 1):S9-S11.
12. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplant in children with very-high risk acute lymphoblastic leukemia - impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the Euro­pean Blood and Marrow Transplant group. Blood 2009 Dec 29. [Epub ahead of print]
13. Claviez A, Canals C, Dierickx D el al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2009; 114(10):2060-7.
14. Hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition, 2009
15. Yeşilipek A, Karasu G. Hematopoetic stem cell transplantation in children. Journal of Pediatric Sciences 2010; 2(3); 30 13-23
16. Kansoy S. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği – Pediatrik KİT ulusal veritabanı, www. ulusalveritabani. com, 2013.