

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU VE HEMATOLOJİK HASTALIKLARINDAKİ YERİ

Dilek Dinçol*

Orhan Seyfi Şardaş**

Nahide Konuk***

Kemik İliği transplantasyonu ilk kez 1950'li yıllarda fare ve köpeklerde denenmiştir. 1957 yılında da E.D. Thomas ve arkadaşlarının insanda kemik iliği transplantasyonu ile ilgili çalışmaları yayınlanmıştır (32). Altı olguluk bu ilk seride elde edilen sonuçların cesaret verici olmaması nedeniyle çalışmalara 10 yıl kadar ara verilmiştir. 1967 de ağır bir bir immün yetmezlik olgusuna doku uygunluğu olan aile içi bir bireyden kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır (12). Bu hastada transplantasyon başarılı olmuş ve böylece kemik iliği transplantasyonu ile ilgili çalışmalar giderek artmaya başlamıştır.

Majör doku uygunluğu komplekslerinin daha iyi belirlenip anlaşılması, immünosüpresif ve kemik iliğini ablasyona götürücü tedavi rejimlerinin güvenilirliğinin artması, transplantasyon sonrası bakımda çok önemli olan destekleyici tedavi tekniklerinin gelişmesi sayesinde, kemik iliği transplantasyonunun uygulama alanı oldukça genişlemiştir. Kemik iliği transplantasyonu denenен hastahkların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde kabul edilen kemik transplantasyonu endikasyonları Tablo : 1'de özetlenmiştir.

Kemik iliği transplantasyonu verici ile alıcının genetik ilişkisine göre üç tip olabilir :

- 1) Singeneik kemik iliği transplantasyonu
- 2) Allogeneik kemik iliği transplantasyonu
- 3) Otolog kemik iliği transplantasyonu

Vericinin Seçilmesi :

Kemik iliği vericileri HLA tiplendirilmesi ile seçilmektedirler. Günümüzde çoğunlukla tam doku uygunluğu olan bireyler arasında ke-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Y. Doçenti.

mik iliği transplantasyonu yapılmakta ve kardeşler tercih edilmektedir. Hastanın aynı doku antijenlerini taşıyan kardeşinin bulunmaması veya doku uygunluğu olan kardeşin gönüllü olmaması gibi sebeplerle kemik iliği transplantasyonu (KIT) adaylarının ancak % 35 - 40'ı transplantasyon şansını elde edebilmektedir.

HLA antijenlerinden bir veya ikisi uygun olmayan ama en azından bir ortak haplotipleri bulunan haploidantik olgular arasında da

Tablo 1 : Kemik İliği Transplantasyonu Endikasyonları

Kemik İliği Transplantasyonu Önerilen Hastalıklar :

- 1) Akut Lenfoblastik Lösemi (2. remisyon dönemi)
- 2) Akut Myeloblastik Lösemi (1. remisyon döneminde ve 30 yaşın altında)
- 3) Aplastik anemi
- 4) İmmün yetmezlikler
 - Ağır kombine immün yetmezlikler
 - Wiskott-Aldrich sendromu
- 5) Malign infantil osteopetrosis

Kemik İliği Transplantasyonu Denenen Hastalıklar :

- 1) Hematolojik Hastalıklar :
 - Kronik Myeloid Lösemi (Kronik veya akselere faz)
 - Myelodisplastik sendrom
 - Myelofibrosis
 - Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
 - Talasemik sendromlar, konjenital hipoplastik anemi, orak hücre anemisi
 - Nötrofil disfonksiyonları (Kronik granülatöz hastalık, Chediak-Higashi sendromu, vb.)
 - Nötropeniler
 - Lenfoproliferatif hastalıklar (Hodgkin, Non-Hodgkin lenfomalar, mycosis fungoides, vb)
- 2) Tümörler (Nöroblastoma, melanoma, küçük hücreli akciğer kanseri, germ hücre tümörleri, Gastro-İntestinal maligniteler, S.S.S. primer maligniteleri, vb.)
- 3) Konjenital metabolik hastalıklar
 - Gaucher hastalığı
 - Mukopolisakkaridosis
 - Metakromotik lökodistrofi

KİT yapılmıştır. Haploidantik olgularda greftin tutma şansı düşük buna karşılık Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) ve enfeksiyon gelişme olasılığı yüksektir (3). Ancak, «Mixed Lymphocyt Response» (MLR) testinde «Relative Response Index» (RRI) % 5'in altında ise transplantasyon sonrası prognozun iyi, GVHH insidansının düşük olduğu bildirilmektedir (9). Tek bir antijenin uygunsuz olması halinde letal GVHH riskinin artmadığı da kabul edilen bir görüştür.

Malign kan hastalıkları ve solid tümörlerin tedavisinde uygulanma şansı olan diğer bir yöntem, otolog kemik iliği transplantasyonudur. Akut ve kronik lösemili hastalarda remisyon döneminde, solid tümörlü hastalarda ise yoğun sitostatik kemoterapi uygulamalarından önce alınan kemik iliği, bilgisayarlı soğutucularda özel bir soğutma işleminden geçirildikten sonra sıvı nitrojen tanklarında korunmakta ve relaps dönemlerinde ya da yoğun sitostatik kemoterapi uygulamalarının ardından hastaya transplante edilmektedir. Otolog kemik iliği transplantasyonu, verici bulma zorluğunu ortadan kaldırmakta ve greftin reddi, GVHH gibi transplantasyonun başarısını önemli oranda etkileyen komplikasyonları da önlemektedir. Ancak, lösemili hastalarda remisyon döneminde bile malign hücre popülasyonu tamamen ortadan kalkmamış olduğundan dolayı nüks görülme olasılığı artmaktadır. Nüksü önlemek için siklofosamid deriveleri veya monoklonal antikolar ile «ex vivo purging» işlemleri denenmektedir.

Hastanın Kemik İliği Transplantasyonuna Hazırlanması :

Hastayı KİT'a hazırlamadaki esas amaç, greft reddini önlemek için immünoşüpresif tedavi uygulanmasıdır. Ağır kombine immün yetmezliği olan hastalarda veya singeneik ya da otolog kemik iliği transplantasyonlarında bu uygulama gereksizdir. Lösemili hastalarda immünoşüpresyonun yanı sıra, kemik iliğindeki malign hücreleri eradike edecek yüksek doz sitostatik ilaç uygulaması da gerekmektedir. Bu nedenle aplastik anemi ve lösemilerde kullanılan hazırlama protokolleri birbirinden farklıdır (Tablo : 2).

GVHH'nı önlemek için, transplantasyondan bir hafta önce başlamak üzere iki yıl süreyle, hastaya verilecek tüm kan ürünlerinin 1500-3000 rad dozda ışınlanması da önerilmektedir.

Kemik İliği Transplantasyon Tekniği :

KİT, teknik olarak basit bir işlemdir. Operasyon odasında, genel veya lokal anestezi altında, her iki iliak krista boyunca anterior ve posterior bölgelerden yaklaşık 1 litre kemik iliği aspire edilir. Aspire

edilen ilik heparin tampon solüsyonları içinde toplanır. Daha sonra kemik iliği partiküllerini parçalamak ve ilikten uzaklaştırmak için özel filtreler kullanılarak filtrasyon işlemi uygulanır. Başarılı bir transplantasyon için, hastaya verilecek kemik iliği süspansiyonunun $2 - 6 \times 10^8$ /kg çekirdekli hücre içermesi gerekir. Bu doza uygun olarak hesaplanan kemik iliği süspansiyonu ikinci bir filtre kullanmadan intravenöz olarak hastaya verilir.

Tablo 2 : Kemik İliği Transplantasyonuna Hazırlama Protokolleri

Hastalık	Tedavi Protokolleri	Referans
Aplastik anemi (Hiç transfüzyon yapılmamış)	Siklofosfamid, 200 mg/kg	Bortin, M. (1981) Elfenbein, FJ. (1983) Storb, R. (1980)
Aplastik anemi (Çok sayıda transfüzyon yapılmış)	Siklofosfamid, 200 mg/kg + TVI (300 rad)	UCLA Bone Marrow Transplantation Team (1981)
	Siklofosfamid, 200 mg/kg + ATG + Prokarbazin	Parkman, R. (1978) Storb, R. (1976)
	Siklofosfamid, 200 mg/kg + TLI (750 rad)	Ramsay, N. (1983)
ALL, AML, KML (aksele-re faz)	Siklofosfamid, 120 mg/kg + TVI (800 - 1000 rad)	Johnson, FL (1981) Thomas, ED (1973) Woods, WG (1983)
	Siklofosfamid, 120 mg/kg + TVI (1200 - 1400 rad, fraksiyone)	Dinsmore, R. (1983) Appelbaum, FR (1984)
	Siklofosfamid, 200 mg/kg + Busulfan, 16 mg/kg	Santos, GW (1983)
	Sitozin Arabinosid, 5 mg/kg + Siklofosfamid, 100 mg/kg + TVI (1000 rad)	Blume, KD (1980) Forman, SJ (1980)
KML (kronik faz)	Siklofosfamid, 120 mg/kg + TVI (1000 - 1500 rad, fraksiyone) + Busulfan, 5 mg/kg	Fefer, A. (1982)

TVI : Total Vücut Işınlaması
ATG : Anti-Timosit Globülin

TLI : Total Lenfoid Işınlama

Kemik iliği infüzyonu sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar volüm yüklenmesi ve yağ embolisidir. Ancak ender görülürler. Ateş, üşüme-titreme, ürtiker bazen görülebilir.

Transplantasyon Sonrası Hasta Bakımı :

Kemik iliği transplantasyonundan sonraki hasta bakımı, yoğun sitostatik tedaviyi takiben pansitopeniye giren hastaların bakımı gibidir.

Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla, Laminar Air Flow (Laminar Hava Akımlı = LHA) ünitelerde veya reverse izoasyon uygulaması ile birlikte tek kişilik steril odalarda hasta bakımı yapılmaktadır. Seattle'dan bildirilen bir çalışmada, aplastik anemili hastalarda, normal hastane yatağında uygulanan izolasyonun LHA'lı ünitelere göre mortaliteyi 3,8 defa artırdığı saptanmıştır (25). Bu izolasyon teknikleri ile birlikte oral absorbe edilmeyen antibiyotik kombinasyonlarının (GVN=Gentamisin + Vankomisin + Nistatin, NEOCON=Neomisin + Colistin + Nistatin, FRACON=Framisetin + Colistin + Nistatin) profilaktik olarak kullanılması da önerilmektedir. Böylece gastrointestinal sistem florası ortadan kaldırılarak enfeksiyon riski çok azaltılmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde Co-trimoxazole (Bactrim)'un yeri henüz kesin olarak belirlenebilmiş değildir; ancak pnömosistitis karini pnömonisine karşı etkin bir profilaksi sağlamaktadır.

Vericiden alınan kemik iliği fonksiyonel hale geçinceye kadar, eritrosit ve trombosit transfüzyonları ile hastanın desteklenmesi gerekir. Greftin tutması ile ilişkili ilk belirtiler ikinci hafta içinde ortaya çıkar; iliğin verilmesinden 4-6 hafta sonra ise hematolojik tam düzelmeye elde edilir. Profilaktik granülosit transfüzyonları genellikle önerilmemektedir. Çünkü hem etkinliği şüphelidir hem de sitomegalovirus (CMV) nakli yönünden sakıncalıdır.

Komplikasyonsuz transplantasyonlarda, 4-6 hafta sonra hasta evine gönderilebilir. Hastanın tam olarak immünkompetan hale gelmesi 6-12 ay sonra gerçekleşeceği için, bu süre içinde de yakın takip gerekir.

İzolasyon tekniklerindeki gelişmeler, modern antibiyotikler ve hasta bakımının önemi üzerindeki yeni görüşlerle birlikte transplantasyon dönemine ait mortalite % 10-15 oranına indirilebilmiştir.

Kemik İliği Transplantasyonu İle İlgili Problemler :

Greftin Reddi : Kemik iliği transplantasyonunda greftin reddine ait belirtiler erken greftin kaybolması ve uygulanan immünosüpresif tedaviyi takiben gelişen aplastik tablonun tekrar ortaya çıkmasıdır. Greftin reddinde vericinin minör doku uygunluk antijenlerine karşı duyarlı kılınmış lenfositler etkili olmaktadır. Daha önce transfüzyon yapılmamış aplastik anemi olgularında, greft reddi minimal oranda görülür. Çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış olgularda ise bu oran % 30-60 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır.

ABO antijenlerinin kalıtımı, HLA antijenlerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bu yüzden, ABO uygunsuzluğu greftin tutması, GVHH'nın insidansı ve transplantasyon prognozunu etkilemez.

Greft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) - GVHH, alıcıda yerleşen ve fonksiyonel hale geçen vericiye ait immünokompetan T lenfositlerin hastanın hücre antijenlerine karşı gösterdiği immünolojik reaksiyon ile gelişir. Bu immünolojik reaksiyonun hedef organları cilt, karaciğer ve gastrointestinal kanaldır. GVHH insidansı, tam doku uygunluğu olan kardeşler arasında yapılan transplantasyonlarda bile % 70 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir (% 30-70). GVHH'da önemli olan antijenler, bugünkü tekniklerle saptayamadığımız minör doku antijenleridir.

GVHH gelişme riskini pek çok faktör etkiler. Vericinin kadın olması ve verici ile alıcının ileri yaş grubunda bulunması olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (31). LHA ünitelerinde uygulanan hasta bakımı ve izolasyonun GVHH insidansını azalttığı gösterilmiştir (25). Storb ve arkadaşları da HLA-B 18 antijeni hastalarda GVHH insidansının fazla, HLA-B 8 ve Bw35 taşıyanlarda ise düşük olduğunu göstermiştir (26).

GVHH, morbiditeyi artırmakla birlikte transplantasyon sonrası lösemi rekürrensini azaltmaktadır (35). Ancak bu antilösemik etki GVHH'nın kendisine bağlı ölümler nedeniyle yaşam süresini etkilememektedir.

GVHH'nı önlemek için Methotrexate (Mtx) veya Siklosporin A kullanılmaktadır. Tek başlarına verilebildikleri gibi kombine uygulamalar da önerilmektedir. Mtx+Anti Timoşit Globülin (ATG)+Steroid kombinasyonu da GVHH'nı önlemek için verilmektedir; ancak

diğer protokollerden daha üstün olduğu henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. (7,23).

Vericinin kemik iliğinin, transplantasyondan önce, ATG veya anti T-cell monoklonal antikorlar ve kompleman ile enkübe edilmesi de üzerinde çalışılan profilaksi yöntemlerindedir.

Akut GVHH : Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde gelişir. Belli başlı semptomları yaygın cilt döküntüleri, diare (ülseratif koliti taklit edebilir) ve progresif hiperbilirubinemidir. Tüm transplantasyonların % 10-30'unda akut GVHH veya enfeksiyonlara bağlı ölüm görülmektedir. Etkinliği kesin olmamakla birlikte, akut GVHH'nın bugünkü tedavisi, yüksek doz kortikosteroid veya kortikosteroid ile birlikte ATG ya da Anti-Lenfosit Globülin (ALG) verilmektedir.

Kronik GVHH : GVHH'nın kronik formu transplantasyondan 6-18 ay sonra başlar ve uzun sürvive gösteren HLA uygun transplantların % 15-40'ında görülür. Klinik bulgular lokalize veya yaygın sklerodermatöz cilt değişiklikleri, sicca sendromu, kolestatik sarılık, eklem kontraktürü, malabsorbsiyon ve kilo kaybıdır. Kronik GVHH gelişen hastalarda, immün sistemin tam fonksiyonel hale geçmesi gecikir ve hiposplenizm gelişebilir. Kronik GVHH'nın tedavisinde 9-12 ay süre ile steroid ve azothioprin kullanılır.

Enfeksiyon : Hastanın KİT'a hazırlanması sırasında uygulanan myeloablative ve immünosüpresif tedavi nedeniyle tüm koruyucu tedbirlere rağmen enfeksiyon sıklıkla görülür ve mortalitenin önemli sebeplerindedir. Tüm nötropenik-immünosüpresif hastalarda olduğu gibi, ateş görüldüğü anda kan kültürü de dahil olmak üzere tüm kültürler alınmalı ve bir enfeksiyon odağı bulunmasa bile geniş spektrumlu antibiotik kombinasyonları ile tedaviye başlanmalıdır. Bir penisilin türevi veya sefalosporin ile aminoglikozid grubu antibiotiklerin kombinasyonu parenteral ampirik antibiotik tedavisinde önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 72 saatten daha uzun süre ateş devam ederse tedaviye Amfoterisin B eklenmesi önerilmektedir.

Tüm allogenic KİT'nun % 35-40'ında interstisiyel pnömoni gelişmektedir. Olguların yaklaşık % 50'sinde CMV izole edilmektedir. Pnömosistitis carinii pnömonisi eskiden sık görülmekteydi ancak profilaktik Co-trimoxazole kullanılması ile insidansı çok azalmıştır. İnterstisiyel pnömoninin diğer sebepleri adenoviruslar ile herpes simp-

leks ve herpes zoster viruslarıdır. Geri kalan olgularda belli bir etken gösterilemez, idiyopatiktir.

İdiyopatik interstisiyel pnömoni, total vücut ışınlaması alan hastalarda almayanlara göre daha sık görülmektedir. Genellikle tedaviye yanıt vermez ve mortalitesi % 60 - 70 civarındadır. İnterstisiyel pnömoni olgularının çoğundan sorumlu olan CMV pnömonisinin tedavisinde, günümüzde bilinen antiviral ajanlar etkisizdir. Ağır bir seyir gösteren bu pnömoninin mortalitesi % 90 dolayındadır. Bu nedenlerle profilaksi çok önemlidir. Seronegatif hastalara transplantasyon yapılırken yine seronegatif vericiler tercih edilmelidir. Kan transfüzyonlarında da aynı noktaya dikkat etmelidir. Seropozitif hastalarda ise immün donörlerin daha etkin bir profilaksi oluşturduğu ileri sürülmektedir (15).

Hastalığın Nüksü : KİT'u takiben hastalığın nüksetmesi, özellikle ALL'li hastalarda önemli bir problemdir. Nükslerin büyük çoğunluğu hastanın kendi hücrelerinin tipinde olmakla birlikte, son zamanlarda vericinin hücrelerinden köken alan lösemi olguları da bildirilmiştir (22).

Thomas ve arkadaşlarının terminal dönemdeki 100 ALL olgusunu içeren ilk serilerinde nüks oran % 50'nin üzerindedir (29). Transplantasyon öncesi yoğun kemoterapi ve radyoterapi programlarının uygulanması, birinci ve ikinci remisyon dönemlerinde iken transplantasyon uygulanan hastalarda nüks oranını % 30 - 40 civarına indirmiş ama tamamen önleyememiştir.

Geç Komplikasyonlar : Yaşam süresinin uzaması, KİT'nun geç komplikasyonlarını gündeme getirmektedir. Kronik GVHH olmayan hastaların çoğu, performans durumları % 100 olarak yaşamlarını sürdürmektedirler. Ancak bu hastalarda da gonadal fonksiyonlar bozulabilir ve sıklıkla sterilite görülür. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların yaklaşık % 80'inde katarakt gelişir. Hastaların bir kısmında da, akciğer fonksiyonlarında restriktif veya obstrüktif tipte bozukluk görülür.

Lösemili bazı KİT olgularında geç nörolojik bulgular, ensefalopati tabloları ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular transplantasyondan önce veya sonra uygulanan kemoterapi, profilaktik kafa ışınlaması, intratekal Mtx uygulaması ile ilişkilidir. Papovirus gibi viruslarla gelişen enfeksiyonların rolü kesin değildir.

Kemik İliği Transplantasyonunun Klinik Sonuçları :

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) : KİT, başlangıçta, kombine kemoterapiye yanıt vermeyen terminal dönem akut lösemi olgularında uygulanmıştır. Thomas ve arkadaşlarının bildirdiği ilk seride nüks oranı yüksek olmakla birlikte 7-11 yıl sonra nüksüz yaşayan hasta oranı % 12'dir ve bu olgularda kür sağlandığı söylenebilir (31). Kombine kemoterapi altında iken nüks eden ALL olgularında, kemoterapi ile tekrar remisyona elde edilebilir ancak kür şansı ortadan kalkmıştır. KİT ile % 12 oranında bile olsa kür sağlanması, daha erken dönemde, örneğin birinci-ikinci remisyonda KİT uygulamalarını başlatmıştır.

Remisyon dönemlerinde uygulanan KİT'nin başarı şansı, nüks dönemlerinde uygulananlara göre daha fazladır. Thomas ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 5 yıl ve daha uzun süreli takip sonunda survive oranları değerlendirilmiş ve hastalığın aktif olduğu dönemde KİT uygulanan hastalarda % 15, remisyon döneminde KİT uygulanan hastalarda ise % 27 oranında uzun süreli survive sağlandığı görülmüştür (33). Survive oranları arasındaki bu farklılık, remisyon döneminde KİT uygulanan hastalarda non-lösemik sebeplere bağlı ölüm insidansının azalmasına bağlıdır. Lösemi nüksü her iki grupta da önemi korumaktadır.

Thomas ve arkadaşları, ALL'nin ilk remisyon dönemindeki KİT uygulamalarının sadece kötü riskli hastalarla sınırlanmasını önermekte ve diğer tüm hastalarda 2. remisyon döneminde KİT yapılmasının uygun olacağını belirtmektedirler. Gale ve arkadaşlarının 106 vakalık serisinde de, yüksek risk faktörleri bulunan hastalarda ilk remisyon döneminde KİT uygulanırsa, 4 yıllık survive oranı % 55 ± 22, ikinci remisyon döneminde KİT uygulanırsa % 41 ± 15 olarak bildirilmektedir (11). Nüks oranı her iki grupta da benzerdir.

Woods ve arkadaşlarının bir çalışmasında, ikinci veya daha sonraki remisyon dönemlerinde yoğun kemo-ve radyoterapiyi takiben KİT uygulanan hastalar, ikinci remisyon döneminden sonra konvansiyonel kemoterapi ile izlenen hastalarla karşılaştırılmıştır (36). KİT uygulanan hastalarda 36 ay boyunca hastaliksız yaşama oranı % 43 iken kemoterapi grubunda ancak % 5'tir. Bu ve diğer çalışmalar kemik iliğinde nüks geliştikten sonra uzun süreli yaşam ve muhtemel kür açısından tek şansın KİT olduğunu göstermektedir.

ALL'li hastalar için SSS nüksü ve transplantasyon sonrası SSS profilaksisi de önemlidir. Thompson ve arkadaşlarının Seattle'dan yayınladıkları bir makalede, KİT uygulanan 415 ALL ve AML (Akut Myeloblastik Lösemi) olgusunda SSS nüksü ALL için % 13, AML için % 2 olarak belirlenmiştir (34). Transplantasyondan önce SSS tutulumu olması nüks olasılığını artırmaktadır. ALL olgularının bir kısmına transplantasyondan sonra intratekal Mtx verilmiş ve profilaksi uygulanan bu grupta nüks oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Yazarlar, ALL'de transplantasyondan sonra da SSS profilaksisi uygulanmasının önemli olduğu vurgulamakta ancak intratekal tedavi ile lökoensefalopati riskinin arttığını da hatırlatmaktadırlar.

Akut Myeloblastik Lösemi (AML) : AML tedavisinde son yıllarda bazı gelişmeler olmuş ve kemoterapi ile remisyon sağlama şansı % 60 - 80'e kadar yükseltilmiştir. Tam remisyon süresi ortalama 6 - 18 ay arasında değişmektedir ve hastalık nüks ettikten sonra ikinci bir remisyon sağlama şansı çok azaltılmaktadır. Bu nedenle KİT, AML tedavisinde denenmeye başlanmıştır.

AML'de kemoterapi ile KİT'nunun sonuçlarını karşılaştıran prospektif bir çalışmada, 5 yıllık takip sonunda hastaliksız yaşam süresi değerlendirilmiş ve KİT grubunda % 94 \pm 18, kemoterapi grubunda ise % 20 \pm 13 bulunmuştur (1). Bu çalışmaya göre, KİT uygulanan hastalarda ilk 6 ayda ölüm riski artmakta ancak 6 aydan sonraki ölüm riski önemli oranda azalmaktadır.

AML'de transplantasyondan sonra nüks oranı, ALL ile kıyaslandığında oldukça düşüktür ve birçok merkezden bildirilen nüks oranları % 10 - 35 arasında değişmektedir (17). İki yıllık hastaliksız yaşam oranı ise % 50 - 60'dır (10,17,22).

AML'nin birinci remisyon döneminde KİT yapılması önerilmektedir. Bu dönemde yapılan transplantasyonların başarı şansı da hastanın yaşı ile yakından ilgilidir. Hastaliksız uzun süreli yaşam oranı, 20 yaşından genç olanlarda % 70 - 80 olarak belirtilirken, 30 - 50 yaş arasında % 25 - 30'a düşmektedir (17). Kırk beş yaşın üzerindeki hastalarda, özellikle kronik fazdaki KML ve prelösemi olgularında, KİT önerilmektedir. Ancak 50 yaşın üstündeki hastalarda interstisiyel pnömoni ve akut GVHH gibi komplikasyonlar önemli oranda artarak transplantasyonun başarısını azaltmaktadır (18).

Tablo : 3
ALL'de Kemik İliği Transplantasyonunun Sonuçları

Tedavi Şekli	Hastalığın Devresi	Uzun süreli Survive		Nüks	Referans
		Hastaliksız survive	Tüm survive		
Kemoterapi (n = 23)	> 2. remisyon	% 5 (36. ayda)	% 9 (48. ayda)		Woods, WG (1983)
KİT (n = 15)	> 2. remisyon	% 43	% 47		
KİT (n = 106)	1. ve 2. remisyon	% 43 ± 12 (4 yıl)		% 32 ± 12	Gale, RP (1983)
KİT (n = 93)	ileri dönem	% 15 ± 9		% 67 ± 14	
(Yüksek riskli ALL olguları)					
KİT	1. remisyon	% 55 ± 22		% 28 ± 24	Gale, RP (1983)
KİT	2. remisyon	% 41 ± 15		% 31 ± 19	
KİT (n = 22)	> 2. remisyon	% 27 (5 yıldan uzun takipte)			Thomas, ED (1983)
KİT (n = 26)	relaps	% 15			

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

Kronik Myelositer Lösemi (KML) : KML, median yaşam süresi 2-4 yıl arasında değişen, çok az olguda uzun süreli survive görülen ve kemoterapi ile kür şansı olmayan bir lösemi türüdür. Çeşitli kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları ile kronik fazda palyasyon sağlanabilir; ancak blastik faza geçiş engellenemez ve survive üzerinde de önemli bir etki oluşturulamaz. Kemoterapiye yanıt alınan olgularda Ph¹ kromozomunda geçici bir azalma olabilir ancak kısa sürede yine artış gösterir.

KML'de kemoterapi ile elde edilen sonuçların iyi olmaması, KİT'nun denenmesine yol açmıştır. Az sayıda hastadan (5-12) oluşan çeşitli serilerin sonuçlarına göre, hastalığın kronik fazında uygun bir donörden KİT yapılırsa, sitogenetik düzelme ile birlikte tam remisyon sağlama şansı % 100'e yakındır (7,10,21). Blastik fazda bile sitogenetik düzelme elde edildiği bildirilmektedir (21). KİT ile sağlanan hastaliksız uzun süreli yaşam % 60-75 civarındadır (17). Elde edilen bu sonuçlar, KML'de kronik fazda uygulanan KİT ile Ph¹(+) klonun ortadan kaldırılabileceğini ve blastik fazın geciktirilebileceğini ya da tama-

Tablo : 4
AML'de Kemik İliği Transplantasyonunun
Sonuçları

Tedavi	Uzun süreli hastaliksız Survive	Ölüm Sebepleri	Referans
Kemoterapi (n = 43)	% 20 ± 13 (3. yıl sonunda)	1/43 MI 31/43 relaps	Appelbaum. FR (1984)
KİT (n = 33)	% 49 ± 18	5/33 relaps 7/33 inters. pnö. 4/33 GVHH+enf.	
KİT (n = 33)	% 60 (Takip süresi 6-64 ay) (median 18 ay)	5/33 relaps 3/33 GVHH+inters. pnö. 2/33 CMV enf. 1/33 VOH 1/33 intrakranial kanam.	Forman, SJ (1983)

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

VOH : Venoklüsif Hastalık

GVHH : Graft-Versus-Host Hastalığı

men önlenebileceğini düşündürmektedir. Thomas ve arkadaşlarının 12 olguluk serisinde, 1 hasta transplantasyondan sonra 71 ay süre ile tam remisyonda kalmıştır.

Akselere faz ve blastik fazda uygulanan KİT'ları pek başarılı değildir ve uzun süreli yaşam % 5-40 olarak bildirilmektedir (17). Bu olgularda ölüm sebebi çoğunlukla enfeksiyonlar ve kemoterapiye bağlı toksisitedir (21).

Aplastik Anemi : Hiç transfüzyon yapılmamış aplastik anemi olgularında, şartlar uygunsa, en ideal tedavi şekli KİT'dur. Bu grupta KİT ile elde edilen uzun süreli yaşam oranı % 80' olarak bildirilmektedir (28). KİT'dan önce çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış aplastik anemi olgularında ise, hazırlık döneminde daha yoğun immüno-

süpresif tedavi verilmesine rağmen, hala % 5-15 oranında rejeksiyon sözkonusudur (17). Bu olgularda uzun süreli survive oranı çeşitli serilerde % 40-70 arasında bildirilmektedir (24,25,27). Greftin reddedilmediği olgularda transplantasyonun başarısını etkileyen en önemli faktörler akut GVHH ve enfeksiyonlardır.

Talasemi Majör : Talasemi majör olgularında kemik iliği transplantasyonu ile ilgili ilk çalışma 1982 yılında yayınlanmıştır (30). Bazı hastalarda KİT ile uzun süreli hastaliksız yaşam sağlanmasından sonra da bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Lucarelli ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede, yaşları 6 ay ile 7 yıl arasında değişen 30 homozigot beta talasemili hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. % 80 olguda greft tutmuş ve talasemi bulguları kaybolmuştur. % 23 olguda GVHH gelişmiştir ki bu oran diğer KİT uygulamalarındakine benzerdir. Çalışmada 701-762. günlerde 3 hastanın hastaliksız olarak yaşamını devam ettirdiği bildirilmektedir. Tüm survive % 86, hastaliksız survive ise % 73 olarak belirlenmiştir (20).

Akut Lösemilerde Otolog Kemik İliği Transplantasyonu : Son yıllarda otolog kemik iliği transplantasyonu ile ilgili çalışmalar artmıştır. Başlangıçta non-Hdogkin lenfoma, nöroblastoma, germ hücreli tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri gibi kemoterapiye duyarlı solid tümörlerde çok yüksek dozda sitostatik ilaç kullanılmasını kolaylaştırmak amacıyla otolog kemik iliği transplantasyonu uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra hematolojik malign hastalıklarda da otolog KİT yapılmıştır.

Lösemilerde uygulanan otolog KİT'nun en önemli sakıncası, verilen kemik iliğinin malign hücrelerden yeterince temizlenmemiş olması nedeniyle nüks oranının artmasıdır. «Ex vivo purging» işlemlerinin, ilikteki kemoterapi artığı malign hücreleri temizlemekte ne derece etkili olduğu henüz kesin olarak belirlenmiş değildir (6,14).

Gorin ve arkadaşlarının bir makalesinde, European Bone Marrow Transplant Group (EBMTG)'a üye olan transplantasyon ekiplerinin, toplam 175 akut lösemili hastada uyguladıkları otolog KİT'nun sonuçları değerlendirilmiştir (14). ALL'de 1. remisyon döneminde % 56, 2. remisyon döneminde ise % 55 uzun süreli survive elde edilmiştir. AML olgularında 1. remisyon döneminde uzun süreli survive % 67, 2. remisyon döneminde ise % 41'dir ve arada istatistiksel olarak an-

lamli bir fark vardır. Bu sonuçlar, allogeneik KİT da olduğu gibi otolog transplantasyonun da ALL'de 2. remisyon döneminde, AML'de 1. remisyon döneminde uygulanması gerektiğini göstermektedir. AML'de birinci remisyonun ilk 6 ayında yapılan otolog KİT'da % 55 nüks görülürken, 6-9 ay arası yapılanlarda % 39 nüks geliştiği saptanmıştır (19). Yine AML'de, otolog KİT'da komplikasyonlara bağlı ölüm % 10'nun altındadır (19).

Otolog KİT, KML'nin kronik fazında da uygulanmaktadır. Ancak sonuçlar hakkında yeterli bilgi birikimi henüz yoktur.

ÖZET

Kemik iliği transplantasyonunda (KİT) amaç, hastanın anormal hematopoetik sistem hücrelerinin yerini vericinin normal hematopoetik sistem hücrelerinin almasını sağlamaktır. Alıcı ile vericinin genetik ilişkisine göre üç tip KİT olabilir : Singeneik, allogeneik ve otoog KİT. Allogeneik KİT'nun en önemli komplikasyonları greftin reddi, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı, enfeksiyonlar ve hastalığın nüksüdür. Otolog kemik iliği transplantasyonunda ise en önemli problem hastalığın nüksetmesidir. Akut lösemiler, kronik myelositer lösemi, aplastik anemi, talasemi majör gibi hematolojik hastalıklarda, immün yetmezliklerde ve kemoterapiye duyarlı solid tümörlerde yüksek doz ilaç uygulayabilmek için KİT yapılmaktadır.

Hiç transfüzyon yapılmamış aplastik anemilerde KİT ile % 80 oranında başarılı sonuç alınmaktadır. Akut lenfoblastik lösemide 2. remisyon döneminde KİT önerilmekte ve % 25 - 50 oranında uzun süreli yaşam elde edilmektedir. Akut myeloblastik lösemisinin ilk remisyon döneminde ve 30 yaşından daha genç hastalarda yapılan KİT ile % 40 - 65 uzun süreli survive sağlanabilmektedir. Kronik myelositer lösemisinin kronik fazında KİT ile elde edilen sonuçlar da umut vericidir.

SUMMARY

Bone Marrow Transplantation and its Value In The Hematologic Disease

The aim of bone marrow transplantation (BMT) is to replace the abnormal hematopoetic cells of the patient with the normal hematopoetic cells of donor. BMT is 3 types according to the genetic relationship between the donor and recipients : syngeneic, allogeneic and au-

tolog. The most important complications of allogeneic BMT are graft failure, acute graft-versus-host disease, infections and recurrence of disease. Recurrence of disease is the most significant problem in autolog BMT, also. BMT is being applied in hematologic diseases like that acute leukemia, chronic myeloid leukemia, aplastic anemia, thalassemia major, in immune deficiencies and inborn errors of metabolism, and in the solid tumors which are highly responsible to chemotherapy.

BMT is successful in 80 percent of the patients with aplastic anemia who were not transfused before transplantation. BMT is recommended in the second remission of ALL with disease free long-term survival in 25 to 50 per cent of patients. BMT is applied in the first remission of AML. Long-term survival can be achieved in 40-60 percent of patients who are younger than 30 years old. The results of BMT in chronic phase of chronic myeloid leukemia are encouraging, also.

KAYNAKLAR

1. Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED : Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute non-lymphoblastic leukemia. *Ann Intern Med* 101 : 581, 1984.
2. Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CF : Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haemat* 52 : 181, 1982.
3. Berk ÖA, Üskent N, Yalçın A : ALL'li bir olguda HLA ve MLR kısmi uygunluk gösteren yakın akrabadan allogeneik kemik iliği transplantasyonu. *Doğa* 10 (3) : 237, 1986.
4. Blume KG, Beutler E, Bross K, et al : Bone marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. *N Engl J Med* 302 : 41, 1980.
5. Champlin R, Ho W, Arenson E, et al : Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase. *Blood* 60 : 1038, 1982.
6. Dicke KA, Spitzer G : Clinical studies of autografting in acute lymphocytic leukemia. In *Clinics in Haematology*. Goldstone AH (ed). Vol. 15 No. 1 p. 85-103, Feb. 1986.

7. Doney KC, Weiden PL, Storb R, et al : Failure of early administration of antithymosin globulin to lessen graft-versus-host disease in human allogeneic marrow transplant recipients. *Transplantation* 31 : 141, 1981.
8. Fefer A, Chever MA, Greenberg PD, et al : Treatment of chronic granulocytic leukemia with chemoradiotherapy and transplantation of marrow from identical twins. *N Engl J Med* 306 : 63, 1982.
9. Filipovich AH : Allogeneic bone marrow transplantation on with related donors other than HLA MLC-Matched siblings. *Transplantation* 39 : 282, 1985.
10. Forman SJ, Spruce WE, Farbstein MJ, et al : Bone marrow ablation followed by allogeneic marrow grafting during first complete remission of acute non-lymphoblastic leukemia. *Blood* 61 : 439, 1983.
11. Gale RP, Kersey JH, Bortin MM, et al : Bone-marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2 : 663, 1983.
12. Gotti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al : Immunologic reconstruction of sex linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2 : 1366, 1968.
13. Gluckman E, Barrett AS, Arcese W, et al : Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia : A survey of the European group for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 49 : 165, 1981.
14. Gorin NC, Herve P, Aegerter P, et al : Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission *Br J Haematol* 64 : 385, 1986.
15. Grob JP, Grundy JE, Prentice HG, et al : Immune donors can protect marrow-transplant recipients from severe cytomegalovirus infections. *Lancet*. 1 : 774, 1987.
16. Johnson FL, Thomas ED, Clark BS, et al : A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission. *N Engl J Med* 305 : 846, 1981.
17. Kamani N, August CS : Bone marrow transplantsations : Problems and prospects. In *The Medical Clinics of North America* Vol. 68, No. 3. May 1984.
18. Klingemann HG, Storb R, Fefer A, et al : Bone marrow transplantation in patients aged 45 years or older. *Blood* 67 : 770, 1986.
19. Linch DC, Burnett AK : Clinical studies of autologous bone marrow transplantations in acute myeloid leukemia. In *Clinics in Haematology-Autologous Bone Marrow Transplantation*-Goldstone AH (ed). Vol. 15, No. 1, p. 103-186. Feb-1986.

20. Lucarelli G, Galimberti M, et al : Marrow transplantation for thalassemia following busulphan and cyclophosphamide. *Lancet* 1 : 1355, 1985.
21. McGlave PB, Miller WJ, Hurd DD, et al : Cytogenetic conversion following allogeneic bone marrow transplantation for advanced chronic myeloid leukemia. *Blood* 58 : 1050, 1981.
22. Powles RL, Clink HM, Bandini G, et al : The place of bone marrow transplantation in acute myelogenous leukemia. *Lancet* 1 : 1047, 1980.
23. Ramsay NKC, Kersey JH, Dobison LL, et al : A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 306 : 392, 1982.
24. Storb R, Doney KC, Thomas ED, et al : Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 59 : 236, 1982.
25. Storb R, Prentice RL, Buckner D. et al : Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 308 : 302, 1983.
26. Storb R, Prentice RL, Hansen JA, et al : Association between HLA-B antigens and acute graft-versus-host disease-*Lancet* 2 : 816. 1983.
27. Storb R, Thomas ED, Neiden PL, et al : Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation : A report on 49 new cases from Seattle. *Blood* 48 : 817, 1976.
28. Storb R, Thomas ED, Neiden PL, et al : Marrow transplantation in thirty «untransfused» patients with severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 92 : 30, 1980.
29. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al : One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49 : 511, 1977.
30. Thomas ED, Buckner CD, Sanders J, et al : Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* ii : 227, 1982.
31. Thomas ED, Flourney N, Buckner CD, et al : Cure of leukemia by marrow transplantation. *Leuk Res* 1 : 67, 1977.
32. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, et al. : Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl. J Med.* 257 : 491, 1957.
33. Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N, et al. : Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. A long-term follow-up. *Blood* 62 : 1139. 1983.

34. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, et al. : The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 67 : 195, 1986.
35. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al. : Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl. J Med.* 304 : 1529, 1981.
36. Woods WG, Nesbit ME, Ramsay NKC. : Intensive therapy followed by bone marrow transplantation for patients with acute lymphocytic leukemia in second or subsequent remission. *Blood* 61 : 1182, 1983.