**Orak Hücreli Anemide Kemik İliği Nakil Tedavisi**

Uzm. Dr. Mustafa Bilici1

1VM Medical Park Samsun Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

**Kök hücre nakli nedir?**

Hematopoetik kök hücre nakli, hasarlı veya düzgün çalışmayan kemik iliğinin yerine sağlıklı kök hücrelerin nakledilmesi işlemidir. Kanser hastalıklarında (lösemiler, yüksek risk grubu kanserler) ve talasemi, orak hücreli anemi, bazı immün yetmezlik hastalıkları ve metabolik hastalıklarda tedavi olarak kemik iliği nakli uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi, kök hücrelerin kendilerini yenileyebilme ve vücuttaki tüm kan hücrelerini (eritrositler, lökositler ve trombositler) oluşturabilme yeteneğine dayanır.

**Orak hücreli anemide kök hücre nakli neden yapılmaktadır?**

Hayatımızın devam etmesi için dakikada 14-18 kez, 1 günde yaklaşık 20-25 bin kez nefes alıp vermekteyiz. Her nefes alış verişte; vücudumuza aldığımız oksijen, akciğerlerimizden kana geçer, vücudumuzdaki tüm organlara ve hücrelere kadar ulaşır ve sonra oluşan karbondioksit tekrar akciğerlere gelerek nefes verme ile atılmaktadır. İşte vücudumuza aldığımız oksijeni bütün bu organlara ulaştıran daha sonra oluşan karbondioksiti tekrar akciğerlere getiren hücreler, eritrositlerdir. Eritrositler kanda en çok bulunan hücre grubudur ve eritrosit içerisinde oksijen-karbondioksit taşıyan kısım hemoglobin molekülüdür. Bir eritrosit içerisinde milyonlarca hemoglobin molekülü vardır. Eritrositlerin görevini sorunsuz bir şekilde yapabilmesi için; eritrositlerin şeklinin ve içerdiği hemoglobin molekülünün sağlıklı olması gerekmektedir. Orak hücreli anemide temel problem; hemoglobin genetik yapısında (beta globin zincirinin 6. kodonunda glutamik asit yerine valin geçmesi) bir mutasyon gelişmesi nedeni ile eritrosit yapısında bozulma meydana gelir, damar içerisinde tıkanıklıklar ve organların oksijenlenmesinde problemler gelişerek önceki bölümlerde bahsedilen birçok komplikasyonlar görülmektedir. Kök hücre nakli ile kemik iliğindeki hastalıklı eritrosit kök hücrelerinin yerine, sağlıklı genetik yapıya sahip eritrosit kök hücrelerinin yerleştirilmesi hedeflenmektedir. Orak hücreli anemide ilk nakil, 1984 yılında aynı zamanda lösemisi (AML) olan 8 yaşında bir hastaya yapılmıştır.

**Her orak hücreli anemi hastası nakil adayı mıdır?**

Orak hücreli anemi hastalarının klinik olarak şikayetleri ve hastalık ağırlığı, hastanın genetik mutasyonuna göre (orak hücreli anemi taşıyıcılığı, HbSS hastalığı, Hb Sβ0, Hb Sβ+ vb) farklılık gösterir. Ayrıca aynı mutasyona sahip olsalar da çevresel ve kişisel faklılıklar sonucunda hastalık ağırlığı değişkenlik gösterebilir. Hafif klinik bulgular gösteren hastaların nakil endikasyonları yoktur, ancak ağır mutasyona sahip hastalar (HbSS, Hb Sβ0) nakil açısından yakın takip edilmelidir.

**Orak hücreli anemide kök hücre nakli hangi endikasyonlarda yapılır?**

Orak hücreli anemide hastalığın kalıcı tedavisi kök hücre nakli ve gen tedavisi ile mümkündür. Hastalığı ileri seviyede olan veya sıklıkla ciddi krizler yaşayan hastalarda kemik iliği nakil tedavisi önerilir. Aşağıda güncel sağlık uygulama tebliğinde (SUT) orak hücreli anemide nakil endikasyonları maddeler halinde verildi, klinik uygulamada önemli noktalar sonrasında tartışıldı.

* *Stroke (inme)*
* *Geçici iskemik atak (TIA)*
* *Kraniyal MRI incelemesinde “silent enfarkt” bulgusu olması*
* *Hidroksiüre tedavisi altında yılda en az 3 kez hastane yatışı gerektiren ağrı krizi*
* *Hidroksiüre tedavisi altında en az 1 kez “akut göğüs sendromu” gelişmesi*
* *Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi*
* *Pulmoner hipertansiyon*
* *Orak hücre nefropati bulgularının olması*
* *Avasküler nekroz bulgularının olması*
* *Tekrarlayan priapizm*

Orak hücreli anemi hastalığının genetik olarak farklı ağırlıklarda seyreden alt tipleri vardır. Hb SS veya Hb Sβ0 genetik mutasyonuna sahip hastalar klinik olarak daha ağır seyrederler. Bu genetik mutasyonları olan hastalar veya hemoglobin elektroforezinde HbS değeri 50 ve üzerinde olan hastalar komplikasyonlar açısından daha yakın takip edilmelidir.

Orak hücreli anemi hastalığında, oraklaşmış eritrositler ve bunun sonucunda gelişen damarsal problemler, inflamasyon nedeni ile uzun dönemde vücudumuzdaki birçok organın kanlanmasını bozabilmektedir.

Beyni besleyen damarlarda tıkanıklık geliştiğinde nakil endikasyonu vardır. 24 saatten uzun süren inme ya da merkezi sinir sistemi olayı (kol ve bacak gibi uzuvlarda güçsüzlük, his kaybı, baş ağrısı, bayılma vb.) şeklinde kendini gösterir. Transkranial doppler USG, Beyin MR ve Anjiografi gibi görüntüleme yöntemleri ile inmeler tespit edilebilmektedir.

Hidroksiüre kullanmasına rağmen hastanın, yılda 2 ve daha fazla akut göğüs sendromu geçirmesi; yılda 3 ve daha fazla ağrılı krizlerinin olması (günlük yaşamını etkileyen, ağır seyirli, hastanede yatış gerektiren) nakil endikasyonu oluşturmaktadır.

Kronik transfüzyon gereken bir hastada alloimmünizasyon gelişmiş olması bir nakil endikasyonudur (kan transfüzyonu ile vericinin eritrositlerine karşı hastanın bağışıklık sistemi aktifleşir ve yabancı olarak algılar, kan yıkımı ile sonuçlanır).

Orak hücreli anemide yıllar içerisinde tekrarlayan krizler ile damarsal problemlere bağlı organ hasarları gelişir. Bunlar; kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezlik bulguları, kemik ve eklemlerde oksijensiz kalmaya bağlı nekroz alanları gelişmesi, gözde retina problemlerine bağlı görmede azalma gibi organ hasarları varlığı nakil endikasyonu oluşturmaktadır.

Erkek hastalarda tekrarlayan priapizm (uzun süren, ağrılı penis sertleşmesi) görülmesi nakil endikasyonudur.

Ayrıca, kronik transfüzyon bağımlı orak hücreli anemi hastalarının da nakil endikasyonu mevcuttur.

**Nakil Endikasyonu Olan Her Hastaya Nakil Yapılabilir mi?**

Bir hastaya nakil yapılabilmesi için; hastanın genel sağlık durumu ve organları nakil için uygun olmalı ve hastanın uygun bir donörü olmalıdır. Hastanın donörü yoksa nakil yapılamaz. Hastalık ilişkili komplikasyonlar ve organ yetmezlikleri varsa naklin sonuçları ve olası komplikasyonlar hasta ile tartışılarak karar verilmelidir.

**HLA uygunluğu ne demektir?**

Lökositler (beyaz kan) üzerinde, yabancı mikropları veya dokuları tanımayı sağlayan HLA (Human Lökosit Antijen) protein bölgesi bulunmaktadır. Bu bölge bağışıklık sistemimizin “bize ait olmayanı” tanıma bölgesidir. Nakil sırasında HLA uyumu ne kadar yüksekse, bağışıklık sisteminin nakledilen hücrelere saldırma riski o kadar düşük olur. Tam HLA uyumu, donör ve alıcıda 10/10'luk uyum anlamına gelir.

**Orak hücreli anemide kök hücre kaynakları nelerdir?**

Orak hücreli anemide, sağlıklı birisinden alınan kök hücreler hastaya verilir, buna allojenik nakil adı verilir. Diğer bir nakil tipi olan otolog nakil (kendisinden alınıp, saklanıp, hasta hazır olduktan sonra verilmesi) orak hücreli anemide uygulanmaz.

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılabilmektedir. Her bir naklin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Kök hücre kaynağına göre ve HLA uyum düzeyinin kabul edilebilirliğine göre donör seçilir.

* **Kemik İliği**: En yaygın kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Bu yöntemde, donörden kemik iliği örnekleri alınarak hastaya aktarılır. Genellikle HLA (insan lökosit antijeni) uyumlu kardeş/akraba donörlerden alınan kök hücrelerde tercih edilir. Kemik iliği kaynaklı nakiller daha başarılı sonuçlanmakta ve ilik savaşı (GVHD, graft versus host disease) riski daha az olmaktadır.
* **Periferik Kan**: Kök hücreler, donörün kan dolaşımındaki periferik kandan aferez cihazları aracılığı ile toplanırlar. Öncesinde donöre, kök hücrelerini kana salması için uyarıcı ilaç verilmektedir. İşlem yaklaşık 2-4 saat sürebilir.
* **Göbek Kordonu Kanı**: Yeni doğan bebeklerin göbek kordonundan alınan kordon kanı, zengin bir kök hücre kaynağıdır. Uygun şartlarda saklanarak daha sonra kullanılabilir.

**Donör seçimi nasıl yapılır?**

Orak hücre anemili bir hasta için 4 farklı donör kaynağı kullanılabilir.

1. **HLA Uyumlu Kardeş Donör**: En ideal donör kaynağıdır. Naklin tutması ve komplikasyonsuz tamamlanması açısından en iyi sonuçları verir. Kemik iliği kaynağından toplama tercih edilir, periferik kandan toplama da yapılabilir.
2. **HLA Uyumlu Akraba Dışı Donörler**: Eğer aile içinde uygun bir donör bulunamazsa, ulusal ya da uluslararası kök hücre bankalarından HLA uyumlu akraba dışı donörler araştırılabilir. Ancak akraba dışı donörlerle yapılan nakillerde ilik savaşı (GVHD) riski daha yüksektir.
3. **Yarı Uyumlu (Haploidentik) Donörler**: HLA tam uyumlu kardeş ve akraba dışı donör bulunamadığında haploidentik donör bir seçenek olabilir. Bu durumda, donör genellikle bir ebeveyn ya da kardeş olabilir. Yarı uyumlu donörlerle yapılan nakillerde komplikasyon riski daha yüksek olabilir, ancak son yıllarda bu yöntemle ilgili başarılı sonuçlar alınmaktadır.
4. **Göbek Kordonu Kanı Donörleri**: HLA uyumu tam olmayan durumlarda, eğer uygun göbek kordonu var ise alternatif olarak tercih edilebilir. Bu yöntem özellikle HLA uyumlu bir kardeş bulunmadığında veya alternatif kök hücre kaynakları gerektiğinde tercih edilebilir. İlik verildikten sonra tutma süresi daha uzun olabilmekte ve kök hücre hacminin azlığı en önemli dezavantajlı özellikleridir. Orak hücreli anemi tanılı bir çocuğu olan ailenin, yeni bebekleri doğarken kordon kanı toplaması önerilebilir.

Donör seçilirken hastaya verilecek kök hücre dozunun elde edilebiliyor olması çok önemlidir. Örneğin HLA uyumlu kordon kanı bulunan bir hasta için, eğer yeterli dozda kök hücre yok ise başarı şansı düşük olacağı için akraba dışı nakil tercih edilmek durumunda kalınabilir. Veya akraba içi uyumlu vericisi olan bir hastanın, donörü sağlık sorunları nedeni ile anestezi alması riskli ise periferik kan nakli tercih edilebilir.

Hastanın durumu ve donörün durumuna göre kök hücre toplama yöntemi ve donör seçilerek nakil hazırlıklarına devam edilir.

**Orak hücreli anemi taşıyıcısı donör olabilir mi?**

Evet olabilir. Nakil merkezi tarafından değerlendirilerek, orak hücreli anemiye ait herhangi hastalık bulguları olmadığı görüldüğünde donör olabilir.

**Nakil Sürecinde hastayı neler bekliyor?**

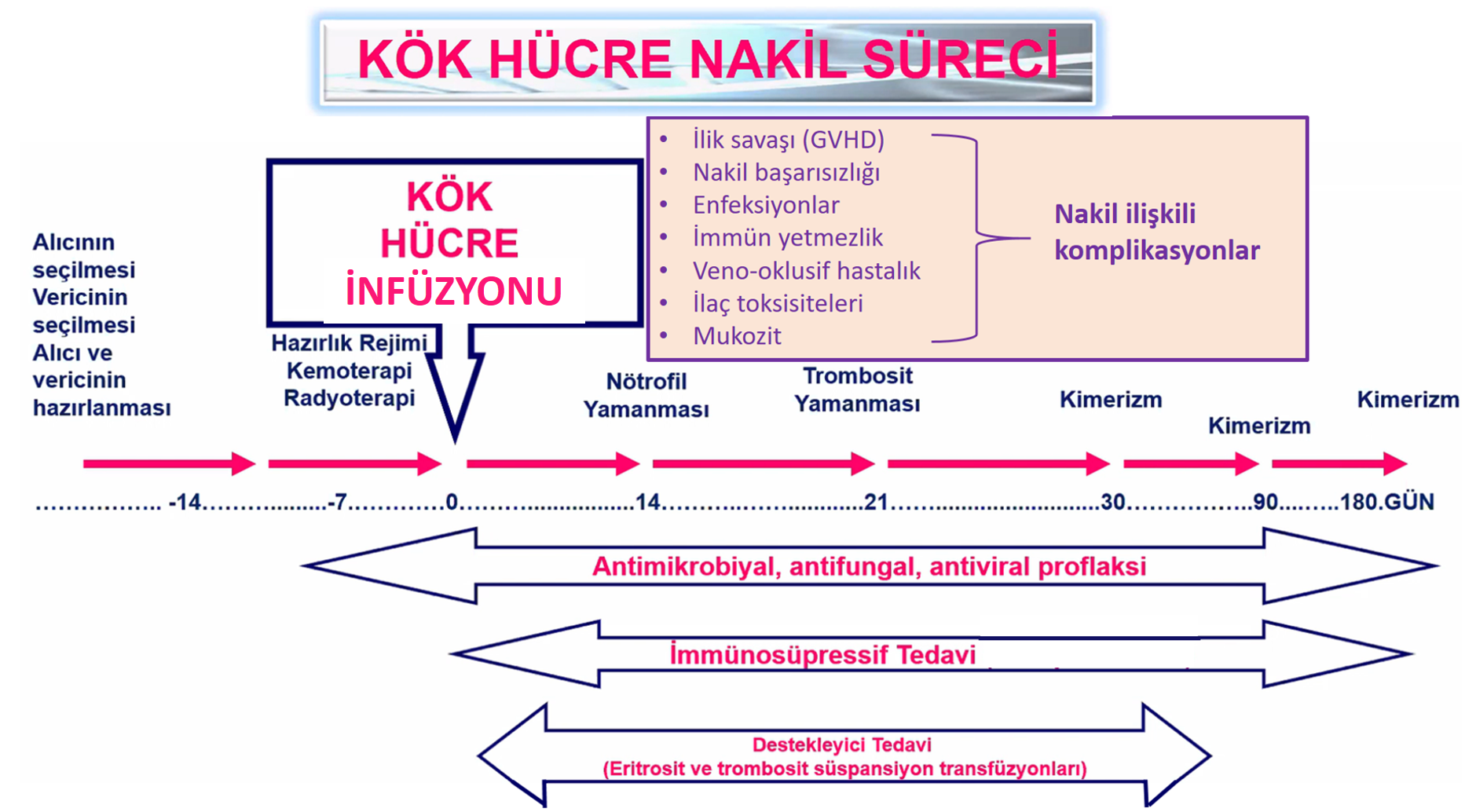
Nakil süreci; hazırlık dönemi, nakil işlemi ve iyileşme süreci olmak üzere aşamalardan oluşmaktadır. Aşağıdaki şemada nakil aşamaları, zaman ilişkisi ile birlikte gösterilmiştir.

Nakil kararı verilen bir hastanın aile içi uygun donörü varsa; uygun vakitte nakil yapılabilir.

Aile içi uygun donör yok ise, akraba dışı donör taramaları yapılmalıdır. Bu taramaları hastanın başvuracağı kemik iliği nakil merkezleri yapmaktadır. Ülkemizde öncelikle TÜRKÖK veritabanı üzerinden taramalar yapılmakta, uygun donör bulunamazsa uluslararası veri tabanlarında taramalar yapılabilmektedir.

Sonuç olarak uygun donör bulunduktan sonra, uygun bir nakil tarihi belirlenir ve hasta nakil ünitesine yatırılır. Hastanın tüm tedavilerinin güvenli bir damar yolu ile yapılabilmesi için ve tekrarlayan kan örnekleri almak için hastaya kateter takılır.

1. **Hazırlık Dönemi**: Bu süreçte, hastanın kemik iliğindeki hastalıklı kök hücrelerinin yok edilmesi için hastaya kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Bağışıklık sistemi baskılanır. Donör hücreleri için yer açılır. Yaklaşık 7-10 günlük bir süredir.
2. **Nakil İşlemi**: Planlandığı üzere donörden elde edilen sağlıklı kök hücreler hastaya damar yoluyla verilir. Bu işlem, kan transfüzyonu gibi bir süreçtir. Kök hücreler, kemik iliğine ulaşarak yerleşmeye başlarlar.
3. **İyileşme Süreci**: Nakil sonrasında kök hücrelerin yerleşmesi “engraftman” olarak adlandırılır. Genellikle 2-4 hafta arasında gerçekleşir. Bu dönemde bağışıklık sistemi zayıf olduğu için hastalar enfeksiyonlara karşı oldukça hassastır ve sıkı gözetim altında tutulurlar. Enfeksiyonlardan korumak için antibakteriyel, antifungal, antiviral tedaviler verilir. Nakil komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık bir ay veya daha uzun süre hastalar nakil ünitesinde kalırlar. Daha sonra hastalar taburcu edilerek yakın takibe alınırlar.

****

**Donörü neler bekliyor?**

Donörler nakil öncesinde ayrıntılı değerlendirilirler. Kemik iliği toplama işlemi yapılacaksa anestezi almasını engelleyecek bir durum olup olmadığı değerlendirilir. Periferik kandan toplama yapılacaksa kalp hastalığı olmayan donörler ve kemik iliğini uyarıcı ilaç yapılacağı için otoimmün, immünolojik veya bilinen kanser hastalıkları olmayan donörler tercih edilir. Donörden hastaya geçebilecek enfeksiyonlar ayrıntılı olarak incelenir, gerekli önlemler alınır.

* Aile içi bir donör varsa orak hücreli anemide öncelikle kemik iliği kök hücre kaynağı tercih edilir. Nakil günü ameliyathanede anestezi altında leğen kemiklerinden (iliak kemik) kök hücre toplanır. Toplanan kök hücreler laboratuarda sayılarak değerlendirilir. Gerekli ve yeterli hacimde kök hücre hastaya aynı gün veya bir sonraki gün verilir.
* Periferik kök hücre kullanılacaksa, donöre öncelikle kemik iliğini uyarıcı ilaç verilir (G-CSF), 4 gün verildikten sonra yeterli kök hücre varlığı kan tahlili ile kontrol edilir. Yeterli hücre saptanırsa ertesi günü aferez ile toplama yapılır.

Donörler aynı günün sonunda veya ertesi gün taburcu olabilirler.

* TÜRKÖK aracılığı ile bulunan bir donör var ise, donör ile ilgili tüm testler, planlamalar, donör sağlığı değerlendirilmesi, ürünün elde edilmesi ve uygun şartlarda nakil merkezine ulaştırılması TÜRKÖK aracılığı ile yapılmaktadır. Nakil merkezi donörün kişisel bilgilerine ulaşamaz, ama gerekli laboratuar sonuçlarını görebilir. Tüm bu süreç nakil koordinatörü tarafından online olarak takip edilir.

**Nakil İlişkili Komplikasyonlar Nelerdir?**

Orak hücreli anemi hastalığı önceki konularda da bahsedildiği gibi damar duvarında iltihaplanma (inflamasyon) ile giden ve organ yetmezliklerine neden olabilen bir hastalıktır. Bunun sonucunda nakil komplikasyonlarına yatkınlık görülür. Orak hücreli anemi ilişkili akciğer, karaciğer, böbrek gibi organlarda hastalığı olan hastaların, nakil sonrasında da komplikasyon geliştirme riski yüksektir.

1. **İlik savaşı (GVHD, Graft versus host disease)**: Nakil sonrasında donörden gelen kök hücrelerin (T lenfositler), hastanın organlarına saldırması olarak tanımlanabilir. Deri, karaciğer, bağırsaklar en çok etkilenen organlardır. Nakil ilişkili en sık görülen komplikasyondur. Tanısı için biyopsi yapmak gerekebilir. İlik savaşı için risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, akraba dışı donörden nakil yapılması, nakil kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılması, hasta yaşının büyük olması ve kök hücre dozunun fazla verilmesi sayılabilir.

Deri bulguları, el-ayaktan başlayan döküntüler ilerleyerek gövdeye yayılabilir. Bağırsak tutulumu bulguları, ishal, yeşil renkli gayta, kanlı gayta sayılabilir. Karın ağrısı, mide bulantısı, iştahsızlık görülebilir. Karaciğer tutulumunda sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülür.

İlik savaşını önlemek için, donör kaynaklı bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanılır. İlik savaşı saptandığında ek ilaçlar başlanır ve hastalar yakın takip edilir. Genellikle 6 ay bu ilaçlara devam edilir.

Kardeş nakillerinde ilik savaşı riski %15-20’lerde iken akraba dışı nakillerde bu oran %40-50’lere ulaşmakta ve hastanın yaşı arttıkça ilik savaşı riski artmaktadır.

1. **Enfeksiyonlar**: Nakil sonrası bağışıklık sistemi baskılandığı için hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelir. Bu nedenle enfeksiyonlardan korunmak için sıkı hijyen önlemleri alınır ve hastalara antibiyotik, antiviral, antifungal koruyucu ilaçlar verilir.
2. **Organ hasarı**: Nakil öncesinde kemik iliğini yok etmek için kullanılan hazırlık rejim kemoterapileri böbrekler, karaciğer ve akciğerler üzerinde yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, ilik savaşı sonucu da organ hasarları meydana gelebilir.
3. **İmmün yetmezlik**: Kök hücre nakli sonrasında hastanın bağışıklık sistemi normalden daha yavaş bir şekilde toparlanabilir. Bu da uzun süreli enfeksiyon riskini artırabilir.
4. **Veno-oklusif hastalık:** Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar, karaciğerde bulunan damarlarda hasarlanma oluşturarak, karaciğerdeki küçük damarlarda tıkanıklık oluşturur. Sarılık, vücutta sıvı birikimi, karaciğer büyümesi olarak kendini gösterir.
5. **Mesane kanaması (hemorajik sistit):** Hazırlık rejimi sonrası başka bir nedene bağlı olmaksızın kanlı idrar gelişebilmektedir. Hastalar öncelikle damardan sıvı verilmesi, idrar söktürücüler ve antibiyotik ile tedavi edilir. Dirençli olgularda farklı tedaviler uygulanmaktadır.
6. **İlaç Yan Etkileri**: Nakil sonrası kullanılan bağışıklık baskılayıcı ilaçlar ve diğer tedaviler yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler mide bulantısı, iştahsızlık, baş dönmesi gibi hafif sorunlar olabileceği gibi, ciddi böbrek ve karaciğer sorunlarına da yol açabilir.

**Orak Hücreli Anemide Nakil Başarılı mıdır?**

Tüm malign olmayan hastalıklarda olduğu gibi, orak hücreli anemide de hastalık komplikasyonlarının gelişmediği, organ hasarlarının olmadığı, hastanın en iyi olduğu erken dönemlerde nakil yapılması ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

HLA uyumlu kardeş nakillerinde %90’ın üzerinde başarı elde edilirken, akraba dışı nakillerde %80 başarı oranı sağlanmaktadır. 5 yaş altındaki nakillerde çok daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Sonuç olarak, kök hücre nakli orak hücreli anemi tedavisinde kalıcı çözüm sunan, uygulanabilir ve ulaşılabilir tedavi yöntemlerinden birisidir. Nakil başarısının daha iyi ve komplikasyonların daha az olması için, hastanın nakle kadar tedavileri çok iyi düzenlenmeli ve mümkün olan en erken yaşta nakil yapılmalıdır.

**Kaynaklar**

* Antmen AB, Karagün BŞ. Pediatrik orak hücre hastalığında kemik iliği nakli. Özdoğu H, Editör. Orak Hücre Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.46-55
* Özdoğu H, Yeral M, Boğa C. Erişkin orak hücre hastalığında kemik iliği nakli. Özdoğu H, Editör. Orak Hücre Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.56-61
* Fışgın T. Orak hücre anemisinde hematopoetik kök hücre transplantasyon endikasyonu ve özellikleri. 7. Ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi, 08 - 10 Mart 2012, Antalya. https://www.thd.org.tr/thdData/Books/232/orak-hucre-anemisinde-hematopoetik-kok-hucre-transplantasyon-endikasyonu-ve-ozel.pdf
* Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, Fuente J, Abboud MR. Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Thalassemia). The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook) https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9
* Bhalla N, Bhargav A, Yadav SK, Singh AK. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure sickle cell disease: A review. Front Med (Lausanne). 2023;10:1036939.