



Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi **Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History**

Atila Tanyeli¹, Gülcan Aykut¹, Ahmet Onur Demirel¹, Tuğba Akçaoğlu¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

Attempts to employ marrow stem cell for therapeutic purpose began in 1940's. Marrow transplantation might be of use not only in irradiation protection, but also with therapeutic aim to marrow aplasia, leukemia and other diseases. The use and defining tissue antigens in humans were crucial to the improving of transplantation. The administration of methotrexate for graft versus host disease improved the long term survival. Conditioning regimens for myeloablation designed according to diseases. Cord blood and peripheral blood stem cells were used for transplantation after 1980's. Cord blood and bone marrow stem cell banks established to find HLA matched donor..

Key words: Stem cell, bone marrow transplantation, history.

ÖZET

Kemik iliği kök hücre ile ilgili ilk girişimler 1940'lı yıllara dayanır. İlik tranplantasyonu radyasyondan korunmak amacı ile ve myeloid aplazi, lösemi gibi diğer hastalıklarda kullanılmaya başlandı. HLA doku gruplarının bulunması ve uygulanması kritik öneme sahip oldu. Graft versus host reaksiyonu profilaksisi için metotreksat kullanılmaya başlandı. Myeloblastyon amacı ile kullanılan hazırlık rejimleri hastalıklara göre düzenlendi. 1980 yıllarından sonra kök hücre kaynağı olarak kort kanı ve periferik kan kullanılmaya başlandı. HLA uygun donör bulma amacı ile kort kanı ve kemik iliği bankaları kuruldu..

Anahtar kelimeler: Kök hücre, kemik iliği nakli, tarihçe.

Giriş

Günümüzde Kök Hücre Nakli (KHN) birçok hastalıkta hayat kurtarıcı çok önemli bir tedavi şeklidir. 1940'lı yıllardan günümüze birçok gelişmeler sağlanmıştır. Kök Hücre Nakli tedavisi



gün geçtikçe bir hastalık için tek tedavi seçeneği olmuştur. Kök Hücre Nakli allojenik (kardeş, akraba ve HLA uygun akraba dışı donörlerden KHN), otolog (solidtümörlerde hastanın kendi kök hücrelerinin kullanılması) ve sinjeneik (ikiz kardeşlerden) yapılmaktadır. Başlangıç çalışmalarında, kök hücre kaynağı olarak sadece kemik iliği kök hücreleri kullanılırken, 1990 yılından sonra periferik kan kök hücreleri ve daha sonrada kordon kanı kök hücreleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle önceleri kemik iliği nakli olarak kullanılan ismi, günümüzde kök hücre nakli olarak kullanılmaktadır. Bu yazıda, dünyada ve ülkemizde kök hücre naklinin kısa bir tarihçesi sunulmuştur.

DeneySEL Çalışmalar

Kök Hücre Nakli ile ilgili ilk çalışmalar 1939-1940'lı yıllara dayanır. İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır¹. Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür. II.Dünya şavaşına kadar başka bir nakil yapılmamıştır. İlk ümit verici çalışmalar 1949 yılında Jacopson ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Dalağı radyasondan korunan farelerin yaşayabildiğini göstermişlerdir². Dalaktan elde ettikleri hücreleri intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve aynı etkiyi sağlandıklarını belirtmişlerdir. Lorenz ve arkadaşları aynı etkiyi kemik iliği hücrelerini enjekte ederek sağlamayı başarmışlardır³.

Hematopoietik kök hücre nakli ile ilgili çalışmalar 1950'li yıllarda Reckers ve arkadaşları tarafından radyasyondan korunma amaçlı fare deneyleri ile başlamıştır⁴. Hiroşima ve Nagazaki'de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen hematolojik yan etkiler, kemik iliğinin kök hücrelerinin muhtemel radyoprotektif etkileri hakkındaki araştırmaları başlatmıştır. İlk deneyler Thomas tarafından önce farelerde daha sonrada köpeklerde yapılmıştır⁵. 1954 yılında Barnes ve Loutit sinjeneik kemik iliği verilmesi ile 100 güne kadar fareleri yaşatmayı başarmışlardır⁶.

1956 yılında Nowell ve arkadaşları, X- ışını almış farelere verilen sıçan kemik iliği hücrelerinin çoğaldıklarını ve fonksiyonlarını devam ettirdiklerini kanıtlamışlardır. Yine 1956 yılında Barnes ve arkadaşları letal ışınlama ile lösemi oluşturulmuş farelere kemik iliği transplantasyonu yapmışlardır⁷. 1957'de Thomas ve Ferrebee, radyoterapi ile tedavi edilmiş 6 hematolojik maliyn hastaya kemik iliğinin İV infüzyonunu gerçekleştirmişlerdir⁸. 1959 yılında Mathe' reaktör kazası sonucu radrasyon alan ve aplastik anemi gelişen hastalara İV kemik iliği infüzyonu yapmışlardır⁹.

Klinisyenler, konjenital ve akkiz kemik iliği yetmezliği sendromlarını ve maliyn hastalığı tedavi etmek için kullanılan kemoterapi ve radyasyonun ölümcül myeloablatif etkilerinden hastaları kurtarmak için kemik iliği transplantasyonunun faydalarını görmüşlerdir. Bunun üzerine Kemik İliği Nakli bir çok hastalıkda kullanılmaya başlanmıştır.

Allojenik Kök Hücre Nakli

Başlangıçta ilk denemeler allojenik kök hücre transplantasyonu (KHT) ile gerçekleşmiştir.. Allojenik transplantasyondaki en önemli sorun; hem donörün iliğinin alıcı tarafından reddi, hem de alıcının dokularına karşı donörün immünolojik olarak lenfositler tarafından gelişen graft versus host hastalığının (GVHH) oluşturduğu reaksiyondur. 1960'ların ortalarında HLA (human leukocyte antigen) sisteminin bulunması ,klinikisyenlere kardeş donör/alıcı çiftleri arasında birbirini tutan (matched) başarılı allojenik KHN yapmalarını sağlamıştır¹⁰.

İlk dökümanite edilmiş başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben altı ayı kardeşten yapılmıştır. Donörlerin birisinden olan engrafman, kan grubunun alıcı kan grubuna değişmesi, donörden yapılan cilt greftinin tutması ve graft versus host hastalığı gelişmesi ile ispat edilmiştir. Hasta ilik transplantasyonundan 20 ay sonra relaps ALL nedeniyle kaybedilmiştir. Gatti ve arkadaşları 1968 yılında ciddi kombine immün yetmezliği olan bir hastada ilk başarılı allojeneik kemik iliği naklini gerçekleştirmişlerdir¹¹. Seattle ve ekibi ilk nakillerini Mart 1969'da KML blastik fazda 46 yaşındaki bir vakaya yapmışlar ve başarılı bir yamanmaya (engrafmana) rağmen fırsatçı enfeksiyon nedeni ile hastayı nakil sonrası 56. günde kaybetmişlerdir.

Lochte ve arkadaşları, allojenik kemik iliği naklinden sonra gelişen GVHH önlenmesinde methotrexate kullanmışlardır¹². 1970'li yıllarda GVHH'nı önlenmesinde T lenfositlerin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile siklik oligopeptit olan cyclosporine kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra cyclosporine ile metotretksat birlikte kullanılmıştır¹³. Enfeksiyon riskini azaltmak için, gastrointestinal dekontaminasyon, hepa filtre ve laminar hava sistemleri ile odaların temiz hale getirilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi tedbirler ile başarı oranları artırılmaya çalışılmıştır.

KHN'de standartlar oluşturulmaya çalışılmış ve bu amaç ile 1996 yılında ASBMT(The American Society for Blood and Marrow Transplantation) alt kurumu olarak FACT ve 1998 yılında da

EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) bağlı JACIE kurularak transplant merkezlerinde olması gereken standartlar belirlenmiş ve transplant merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır. Akraba dışı vericiden allojenik ilk kemik iliği nakli 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir¹⁴.

Otolog Kök Hücre Nakli

Köpeklerde yapılan çalışmalar kemik iliğinin otolog olarak da kullanılabilceğini göstermiştir. 1955 yılında Barnes ve arkadaşları Polge-Smith-Parkers tekniğini kullanarak gliserol içinde kemik iliğinin dondurularak saklanması ve daha sonra hücrelerin gliserolden ayrıştırılarak hastaya verilmesini sağlamışlardır¹⁵. 1962 yılında, Cavins ve arkadaşları köpek kemik iliğinin dimetil sülfoksit (DMSO) ile dondurulup tekrar eritilerek DMSO uzaklaştırılmadan intravenöz olarak verilebileceğini göstermişlerdir¹⁶. İnsanda otolog hematopoietik hücre uygulamasına yönelik ilk girişim 1958 yılında yapılmıştır. Lösemi ve lenfomada yüksek doz tedavinin memnuniyet veren sonuçları ve hazırlama rejimlerinin geliştirilmesi ile otolog transplantasyona olan ilgi artmıştır. 1986-1991 yılları arasında hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kök hücre toplanması ile otolog nakil sonrası daha hızlı kemik iliği yapılanması mümkün hale gelmiştir.

Periferik Kök Hücre Nakli

Periferik kanda kök hücre mevcudiyetinin tespit edilmesi ile ilgili çalışmalar 1950 yıllara kadar uzanır. Ölümcül (letal) dozda total vücut ışınlanmasından sonra, korunmuş olan hematopoietik dokudan, kök hücrelerin dolaşıma geçtiği daha sonrada tekrar kemik iliğinde repopülasyon oluşturabildikleri gösterilmiştir¹⁷. 1960 yılların başlarında yapılan çalışmalarda, transplante edilebilen hücre popülasyonunu tanımlamak için "blood stem cell" terimi kullanılmıştır¹⁸. Bu hücrelerin elde edilmesi amacı ile devamlı-akım aferez tekniğinin ilk klinik uygulaması The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center'de 1965 yılında yapılmıştır. Klinik olarak ilk Blood stem cell (kan kök hücre) transplantasyonu 1979 yılında tek yumurta ikizleri arasında Kaliforniya Üniversitesinde uygulanmıştır. İlk otolog periferik kök hücre nakli, İngiltere Hammersmith Hastanesinde 1981 yılında uygulanmıştır. 1988 yılında G-CSF kullanılarak mobilize edilen kök hücre nakli Dana-Farber Cancer Hastanesinde uygulanmıştır. Bu çalışmalarda G-CSF ve GM-CSF kullanılarak periferik kandaki kök hücre miktarının 60-100 kat daha artırılabilceği gösterilmiştir¹⁹.

Kordon Kanı Kök Hücre Nakli

Kordon kanı önemli bir kök hücre kaynağıdır. Bunla ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllara dayanır. 1974 yılında, Knudtson ve arkadaşları insan kort kanında dolaşan hücrelerden granulosit kolonilerinin invitro oluşturulmasını sağlamışlardır²⁰. 1982 yılında Broxmeyer ve Boys, kordon kanı kök hücrelerinin kök hücre nakli için kaynak oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir²¹. İlk başarılı kordon kanı kök hücre nakli 1988 yılında Gluckman tarafından Paris'de Fanconi aplastik anemili bir hastaya yapılmıştır²². Ülkemizde ilk kordon kanı nakli Çukurova Üniversitesinde Prof. Dr. Atila Tanyeli tarafından talasemili bir hastaya 1996 yılında yapılmıştır.

Türkiye'de Kök Hücre Nakli

Türkiye'de ilk allojenik kemik iliği nakli 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Prof.Dr.Korkut Özerkan, ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Prof.Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisinde, ilk otolog periferik kan hematopoietik hücre transplantasyonu ise 1992 yılında uygulanmıştır. Pediatrik olgularda ilk kök hücre nakli İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı adına Prof.Dr. Gündüz Gedikoğlu ve Prof.Dr. Sema Anak tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk pediatrik otolog kök hücre nakli, 1992 yılında multirelaps Hodgkin lenfomalı bir hastaya Dr. Atila Tanyeli tarafından yapılmıştır.

Sonuç

Kök hücre kaynağı olarak ilk önce kemik iliği kullanılmaya başlanmış, özellikle otolog kemik iliği naklinde daha başarılı olduğu fark edilen periferik kök hücre kullanımı giderek artmıştır. Kord kanında erişkin periferik kanına göre daha fazla sayıda kök hücre içerdiğinin gösterilmesi ile özellikle pediatrik hasta grubunda kordon kanı kök hücre kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Ülkemizde HLA bankacılığı ve kök hücre vericiliği konusunda daha geniş bilgilendirme yapılması ve kaynak yaratılmasına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. Ann Inter Med. 1939; 13:357-67.

2. Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Ziekle RE. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J Lab Clin Med.* 1949; 34:1538-43.
3. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst.* 1951; 12:197-201.
4. Rekers PE, Coulter MP, Warren S. Effect of transplantations of bone marrow into irradiated animals. *Arch Surg.* 1950; 60:635-67.
5. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999; 5:341-6.
6. Barnes DWH, Loutit JF: What is the recovery factor in spleen? *Nucleonics.* 1954; 12:68-71.
7. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukemia with X-rays and homologous bone marrow: preliminary communication. *Br Med J.* 1956; 2:626-7.
8. Thomas ED, Lochete HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957; 257:491-6.
9. Mathe' G, Jammer H, Pendic B. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a haute dose accidentellement. *Rev Franc Etudes Clin et Biol.* 1959; 4:226-38.
10. Dausset J. Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol.* 1958; 20:156-66.
11. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968; 2:1366-9.
12. Lochte HL, Levy As, Guenther D, Thomas ED. Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate. *Nature.* 1962; 196:1110-1.
13. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation.* Paris, European School of Haematology, 2012.
14. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med.* 1980; 303:565-7.
15. Barnes DWH, Loutit JF. The radiation recovery factor: preservation by the Polge-Smith-Parkes technique. *J Natl Cancer Inst.* 1955; 15:901-5.
16. Cavin JA, Kaskura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dmethyl-sulphoxide. *Blood.* 1962; 20:730-4.
17. Swift MN, Taketa ST, Bond VP. Efficacy of hematopoietic protective procedure in rats x-irradiated with intestine shielded. *Radiat Res.* 1956; 4:186-92.
18. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood.* 1962; 19:702-14.
19. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117:6411-6.

20. Knudtson S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood*. 1974; 43:357-61.
21. Broxmeyer HE. Cellular Characteristics of Cord Blood Transplantation. Bethesda, Maryland, AABB Press, 1998.
22. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord-blood from HLH-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-8.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Atila Tanyeli
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Adana, Turkey
e-mail: atanyeli@cu.edu.tr