

Otoimmün Hastalıklarda Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR AUTOIMMUNE DISEASES

Taşkın ŞENTÜRK*, A. Zahit BOLAMAN**

* Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji BD,

** Prof.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji BD, Hematoloji BD, AYDIN

Özet

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu bazı hematolojik hastalıklar ve solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Hematolojik malignite ile birlikte otoimmün hastalığı bulunan ve malignite nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, her iki hastalığın da remisyona girmesiyle ilgili gözlemler dikkatleri otoimmün hastalıkların tedavisinde kök hücre transplantasyonuna çekmiştir. Bu gözlemlerden ve otoimmün hastalıkların hayvan modellerinden elde edilen sonuçlara dayanılarak son yıllarda çeşitli ülkelerde ciddi otoimmün hastalığı olan bazı seçilmiş vakalara hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Bu tedavi yöntemi organ hasarı gelişmemiş ciddi seyreden otoimmün hastalığı olan hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak transplantasyon seyrinde gelişen yüksek morbidite ve mortalite, otoimmün hastalıklarda bu tedavi modelinin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalıklar,
Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:88-94

Summary

Hematopoietic stem cell transplantation is a therapy method that has been used to treat some haematological diseases and solid neoplasms. Currently, the incidental observations about people with both haematological malignancies and autoimmune diseases sometimes go into remission from both conditions after undergoing bone marrow transplantation attract attention on this matter. In recent years some selected patients suffering from severe autoimmune disease have been used hematopoietic stem cell transplantation in various countries. It can be an effective treatment method in patients with severe autoimmune disease without tissue damage, but high morbidity and mortality related to transplantation are limiting factors.

Key Words : Autoimmune diseases,
Hematopoietic stem cell transplantation

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:88-94

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), hematopoietik öncü hücrelerin intravenöz infüzyonuna verilen isimdir (1-3). Kök hücreleri genellikle kemik iliği (Kİ) veya periferik kandan toplanır. Kaynak olarak sağlıklı bir donör (Allojenik) veya hastanın kendisi (Otolog) kullanılır. Günümüzde HKHT, malign lenfoma gibi hematolojik maligniteler, çeşitli solid tümörler, aplastik anemi, ciddi kombine immün yetmezlik, talassemi ve orak hücreli anemi gibi malign olmayan hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4-7). Hemopoietik kök hücre transplantasyonu ile yeni bir yapılanmanın elde edilebilir olduğu bilinmektedir. Hematolojik malignitelerden olan lenfomalarda kök hücre transplantasyonunun tercih edilme sebebi

hastalığın lenfosit repertuarında oligoklonalitenin varlığına dayanmaktadır. Yakın zamanlarda multipl skleroz, Crohn hastalığı ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda da T hücre reseptör repertuarında oligoklonalitenin varlığı gösterilmiş ve bu düşünce ile bu klonal hastalıklarda HKHT seçeneği gündeme gelmiştir.

Ciddi sistemik otoimmün hastalıklar (OİH) giderek artan bir morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır ve hastaların yaşam süresi irreversibl organ hasarı nedeniyle sınırlıdır. Örneğin sistemik sklerozisli hastalarda 5 yıllık mortalite % 40, SLE'li hastalarda ise 10 yıllık mortalite % 10-30 arasındadır. Kötü prognozlu SLE hastalarında ise 5 yıllık mortalite % 40'a kadar yükselebilmektedir (1). İmmünosupressif tedavi ile bu hastalıklarda

kür elde edilmesi nadirdir. Hastalığı kontrol altında tutmak için yaşam boyu immüno-supressif tedavi kullanma zorunluluğu olabilir. Bu sebeple ilaçlara bağlı komplikasyon gelişme olasılığı yüksektir. Son yıllarda otoimmün hastalıkların tedavisinde yaşam boyu immüno-supressif tedaviden kaçınmak ve hastalığın aktivitesini azaltmak için yeni tedavi seçenekleri denenmektedir (2,3).

Hematolojik malignite ile birlikte otoimmün hastalığı bulunan ve malignite nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, her iki hastalığın da remisyona girmesiyle ilgili gözlemler otoimmün hastalıkların tedavisinde kök hücre transplantasyonunun etkin olabileceğinin işaret etmektedir. Bu tesadüfi gözlemler bazı araştırmacılar arasında hastanın lenfoid sisteminin tamamen yok edilmesinin, immün sistemin yeniden yapılanmasını uyarabileceği tartışmasını başlatmıştır (1,2,7-12). Bu gözlemler temelinde yapılan çalışmalarda, hayvan modellerinde HKHT'nunu takiben otoimmün hastalığın belirgin düzeldiği veya tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (1,2,9,10, 13-17).

Son yıllarda başta Avrupa ve Amerika olmak üzere çeşitli ülkelerde romatoid artrit, SLE, skleroderma ve multipl skleroz gibi ciddi otoimmün hastalığı olan seçilmiş vakalara HKHT uygulanmış ve bazı başarılı sonuçlar yayınlanmıştır (7,8,17-19).

Allojenik HKHT

Allojenik HKHT'ü insan lökosit antijen (HLA) uyumlu donörden yapılır. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği veya periferik kan kullanılabilir. Hastaya siklofosfamid ve busulfan veya total vücut ışınlamasını içeren myeloablatif bir hazırlayıcı tedavi rejimi uygulandıktan sonra donörden alınan kök hücreleri intravenöz infüzyon yoluyla donöre verilir. Myeloablatif rejimden amaç kök hücrelerinin reddini engelleyerek yeni bir hücre klonu yapılmasını sağlamaktır (2,12). Transplantasyon seyrinde hastada yüksek doz sitotoksik ilaç tedavisiyle ilgili organ toksisitelerine ve sekonder enfeksiyon gelişimi olasılıklarından başka transplantasyonla ilişkili graft yetmezliği, graft-versus-host (GVH) hastalığı riskleri mevcuttur.

Allojenik HKHT işlemi seyrinde mortalite % 15-20 arasındadır. Günümüze kadar az sayıda otoimmün hastalığa uygulanmıştır (2,16,19).

Otolog HKHT

Hastadan hematopoietik kök hücrelerin alınması, dondurularak saklanması ve myeloablatif bir hazırlayıcı rejimi takiben hastaya geri verilmesidir. Normalde periferik kanda hematopoietik kök hücrelerin sayısı azdır. Bu nedenle yeterli hücre elde edebilmek ve kemik iliğinde bulunan kök hücrelerin periferik kan dolaşımına geçmesini sağlamak için hastaya kemoterapi (genellikle siklofosfamid 2-4 gr/m²) ve/veya hematopoietik büyüme faktörlerinin uygulandığı mobilizasyon işlemine gerek vardır. Genellikle kemoterapiden 10-12 gün sonra periferik kanda CD34 taşıyan kök hücre oranı saptanır ve mikrolitredeki CD 34+ kök hücre sayısı 20'nin üzerinde olduğunda bir veya iki aferezis işlemi ile yeterli kök hücre toplanmasına geçilir (yaklaşık 5x10⁶/kg CD34+ hücre). Bu hücreler dondurulur, daha sonra allojenik HKHT'ndeki gibi myeloablatif hazırlama rejimi uygulandıktan sonra hastaya tekrar geri verilir (18-20).

Allojenik HKHT ile karşılaştırıldığında, otolog HKHT'da donör gerekmemesi ve GVH hastalığı riskinin hemen hemen hiç olmaması önemli avantajlardır. Otolog Kİ transplantasyonunda, transplant ile ilişkili mortalite % 10'dan azdır. Maligniteler için otolog HKHT'nun en önemli dezavantajı, canlı malign hücrelerin otografta kontamine olması ve hastalık alevlenmesidir. Benzer şekilde otoimmün hastalıklarda da otograft canlı efektör hücreler içerebilir ve rölapsa (hastalığın alevlenmesine) neden olabilir (2,19).

Otoimmün Hastalıklarda Allojenik HKHT Sonuçları

Sadece SLE nedeniyle yapılmış allojenik HKHT'nuna ait yayınlanmış bir vaka olmamasına rağmen, primer olarak yaşamı tehdit eden bir hematolojik malignite ile veya aplastik anemi ile birlikte olan SLE'li hastalara ait bir çok vaka takdimi vardır. Bu vakaların çoğunda otoimmün hastalıkların tamamen iyileştiği ve immün supressif tedavinin gerekmediği tanımlanmaktadır (2,3,20, 21).

Gur-Lavi ve arkadaşları 15 yıl önce SLE tanısı ile takip edilirken aplastik anemi gelişen ve bu nedenle kardeşinden allojenik Kİ transplantasyonu yapılan 30 yaşında bir kadın hastada transplantasyon sonrası remisyon elde edildiğini ve hastanın transplantasyon sonrası 15 yıldır remisyonunda olduğunu bildirmektedir (3). 1997 yılına kadar antiromatizmal ilaç tedavisine bağlı olarak gelişen aplastik anemi nedeniyle allojenik Kİ transplantasyonu uygulanan ve transplantasyon sonrası remisyon giren 8 romatoid artritli (RA) hasta yayınlanmıştır (10,13,22-25) (Tablo 1). Bu hasta gubunda, Baldwin ve arkadaşlarının 4 vakasının üçü transplant sonrası bir ay içinde transplantasyona bağlı komplikasyonlardan ölmüş, biri ise 2 yıllık izlem süresi içinde remisyonunda kalmıştır (22). Jacobs ve arkadaşlarının bir hastası 2 yıl remisyonunda kalmış ancak 2 yıl sonra rölaps ortaya çıkmıştır (23). Lowenthal ve arkadaşların iki vakası 6 yıllık izlem boyunca remisyonunda kalırken; McKendry ve arkadaşlarının bir vakasında ise 2 yıllık remisyonu takiben rölaps gelişmiş ve hastalık 13 yıllık takip süresince aktif olarak devam etmiştir (24,25).

Snowden ve arkadaşları aplastik anemi gelişen 3 RA'li hasta ve kronik myelositer lösemili (KML) ile birlikte psöriazisi bulunan bir hasta olmak üzere toplam 4 hastaya allojenik HKHT uygulamıştır. RA'li 2 hastada 13 ve 11 yıl süre ile tam remisyon elde edilir iken, diğer RA'li hastada Kİ transplantasyondan 2 yıl sonra rölaps gelişmiştir. Psöriazisli hastada ise bir yıl sonra rölaps gelişmiş ve son KML remisyonunda kalmasına rağmen psöriazis aktivitesini sürdürmüştür (21).

McColl ve arkadaşları ağır seyirli ve tedaviye dirençli bir RA'li hastaya singeneik Kİ transplantasyonu (ikiz kardeşden transplantasyon yapılması) uygulamıştır. Literatürde singeneik Kİ transplantasyonu uygulanan ilk RA'li vaka olarak bildirilen bu olgu 2 yıllık izlem süresince remisyonunda kalmıştır (26).

Allojenik HKHT, otoimmün hastalıklar için potansiyel olarak küratif gibi görünmesine rağmen, negatif sonuçlu vaka takdimlerinin genellikle yayınlanmadığı ve uzun dönem sonuçlarının tam olarak bilinmediğini unutmamak gerekir (2,10,21). Komplet Kİ engraftmanından yıllar sonra bile OİH tekrar ortaya çıkabilir (25). Allojenik HKHT'nun morbidite ve mortalitesi iyice azalana dek, OİH'nın rutin tedavisi olarak bu yaklaşımı tavsiye etmek güç görünmektedir. Bu nedenle otoimmün hastalıkların tedavisinde rutin tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemelidir.

Otoimmün Hastalıklarda Otolog HKHT Sonuçları

HKHT'nu takiben otoimmün hastalıkların kürünü gösteren hayvan modelleri, otoimmün hastalıkların tedavisinde otolog HKHT kullanımı konusuna büyük bir ilgi oluşturmuştur (9,13,21). Primer olarak bir malignite için yapılan otolog HKHT sonrası, otoimmün hastalıkların uzun remisyonlarını gösteren yayınlara rağmen hastalarda erken dönemde hastalık alevlenmesi ve ilerlemesi görülebilir (10,13,27). Son yıllarda purging (malign veya efektör hücrelerin in vitro ortamda temizlenmesi) işlemlerinin kullanılabilmesi malig-

Tablo 1. RA'li hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonuçları

Hasta no	Referans no	Transplant zamanı	Yazar adı	Remisyon	Seyir	RA rölapsı	İzlem süresi
1	22	1974	Baldwin	Var	Eksitus	?	-
2	22	1974	"	Var	Yaşıyor	Yok	2 yıl
3	22	1974	"	Var	Eksitus	?	-
4	22	1975	"	Var	Eksitus	?	-
5	25	1982	McKendry	Var	Yaşıyor	2. yılda	13
6	23	1983	Jacobs	Var	Yaşıyor	2. yılda	3
7	24	1984	Lowenthal	Var	Yaşıyor	Yok	8
8	24	1986	"	Var	Yaşıyor	Yok	6
9	21	1982	Snowden	Var	Yaşıyor	2.yılda	11 yıl
10	21	1984	"	Var	Yaşıyor	Yok	13 yıl
11	21	1986	"	Var	Yaşıyor	Yok	11 yıl

niteli hasta gruplarında nüks oranlarının azalmasına sebep olmuştur. Bu yöntem malign olmayan hastalıklar için kullanımı önemli bir adımdır, ancak risk-yarar oranı çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (2,27).

Romatoid artrit, artiküler hastalığa rağmen majör iç organ fonksiyonlarının genellikle korunmuş olduğu birkaç sistemik romatizmal hastalıktan biridir. Bu nedenle romatizmal hastalıklar içinde otolog HKHT'ü için en iyi adaylardan biri olarak değerlendirilebilir (13,15).

Cooley ve arkadaşları birlikte hematolojik bir malignitesi olan 3 psöriazis ve bir RA olmak üzere 4 hastaya otolog HKHT yapmıştır. Hastalarda transplantasyon sonrası remisyon elde edilmesine rağmen 8-24. aylar arasında rölaps ortaya çıkmıştır (27). Euler ve arkadaşları otoimmün hastalığı bulunan 5 hastaya (myastenia gravis, SLE, atopik dermatit, RA ve CREST sendromu) otolog HKHT tatbik etmiştir. Bu hastaların dördünde OİH'a ilave bir malignite var iken, tedaviye refrakter CREST sendromlu bir hastada ek hastalık olmadığı bildirilmektedir. Hastalarda transplantasyon sonrası otoimmün hastalığın klinik ve serolojik bulguları devam etmiş veya 2 ay içinde hastalık tekrarlamıştır (28).

Marmont ve arkadaşları ağır seyirli bir SLE'li hastada otolog HKHT sonrası anti-nükleer anti-kor (ANA) negatifliği ile birlikte olan remisyon olduğunu bildirmişlerdir (10,31). Burt ve arkadaşları ise ağır seyirli iki SLE hastasında, otolog HKHT takiben 6 ve 12 ay süreli klinik remisyona ulaştığını, ancak hastalardaki yüksek ANA ve dsDNA pozitifliğinin devam ettiğini rapor etmektedirler (32). Musso ve arkadaşları tedaviye dirençli SLE, anti-fosfolipit sendromu (AFS) ve Evans sendromu bulunan bir hastada otolog HKHT uyguladıktan sonra dsDNA, lupus antikoagulanı ve antisitoplazmik antikör testleri negatifleşen fakat düşük titrede ANA ve anti-globulin pozitifliği devam eden klinik remisyon halini tanımlamaktadır (33).

Brodsky ve arkadaşları ciddi otoimmün hastalığı olan 8 hastayı HKHT desteği olmaksızın yüksek doz siklofosfamid (200 mg/kg) ile tedavi et-

mişler (2 SLE, 2 Felty sendromu, 1 Evans sendromu., 1 otoimmün hemolitik anemi, 1 otoimmün trombositopeni ve 1 kronik inflamatuvar demyelizan polinöropati). Bu tedavi ile 4 hastada komplet remisyon, 2 hastada parsiyel remisyon elde edilmiştir (2).

Avrupa kan ve kemik iliği transplantasyon grubu (EGBMT) ve Avrupa Romatizmaya karşı birlik (EULAR) grubu tarafından 1994-1997 yılları arasında otoimmün hastalıklar için 40 hastada yapılan otolog HKHT sonuçları yayınlanmıştır. Hastaların 22'si multipl skleroz ve 10'u ise sistemik sklerozlu idi. Hastalardan ikisinin mobilizasyon sırasında, ikisinin hastalığın ilerlemesinden ve birinin de enfeksiyöz komplikasyonlardan öldüğü rapor edilmektedir. Diğer kalan hastalardaki sonuçlar genel olarak iyi olmasına rağmen takip süresi çok kısadır (2,8,34). Yapılan çok merkezli bir çalışmada ciddi otoimmün hastalık nedeniyle otolog KİT yapılan 74 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 35 tanesinin romatolojik, 31 tanesinin nörolojik, 5 tanesinin hematolojik hastalığı ve 3 tanesinin de sistemik vaskülitli mevcut olup iki hastanın transplant öncesi hazırlayıcı rejim esnasında, beş hastanın transplant sonrası erken komplikasyonlardan ve iki hastanında ilerleyici hastalıktan öldüğü bildirilmektedir. Geriye kalan hastalardan 60 tanesi değerlendirmeye alındığında hastaların 40'ında (% 65) cevap elde edilmiştir. (35). Son yıllarda juvenil kronik artritlere uygulanan otolog HKHT'ü ile başarılı sonuçlar elde edildiği rapor edilmektedir. 2000 yılı başlangıcına kadar ile toplam 87 hastaya otolog HKHT yapıldığı ve bu hastaların 30'unda (%34) remisyon elde edildiği rapor bildirilmektedir. Bu bulgular ışığında yazarlar uygun hastalarda bu tedavi modelinin düşünülebileceğini belirtmektedirler (36-41). Tablo 2'de otolog HKHT sonuçları özetlenmiştir.

Hangi Tip Transplant: Otolog/Allojenik veya Kök Hücre Desteği Olmalı mı ?

OİH için uygulanabilecek HKHT'nun komplikasyon olasılığı sebebi ile otolog olması gerekliliği aşıkardır. Bununla beraber lenfoma gibi bir malign hastalığın OİH eşlik ettiği durumlarda otolog

Tablo 2. Otoimmün hastalıklarda otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonuçları

Referans no	Yazar adı	Hastalık (sayı)	Seyir
43	Burt	MS, SLE, RA (17)	RA'li 1 hastada rölaps, diğerleri remisyon
44	Burt	RA, SLE (6)	RA'li 1 hastada rölaps
45	Huhn	ITP (4)	1 hasta refrakter
46	Wulfratt	JRA (5)	Tümünde iyileşme
47	McSweeney	Skleroderma (5)	1 hastada posttransplant erken ölüm
48	Brooks	RA (8)	6 hastada iyileşme
49	Burt	MS, SLE, RA (10)	Hastaların tümünde iyileşme
50	Burt	MS (3)	Progresyonun engellenmesi
17	Fassas	MS (15)	Dizabilite skorunda düzelme
41	Wulfratt	JRA (4)	Tümünde iyileşme
37	Snowden	RA (4)	2 hastada iyileşme

ITP: Otoimmün trombositopenik purpura, JRA: Juvenil romatoid artrit, MS: Multiple Skleroz, SLE:Sistemik lupus eritematozus, RA:Romatoid artrit

HKHT remisyonu sağlayabilirse de rölaps oranı yüksektir (1,11). Bu nedenle bu tür hastalarda otograftan purging işlemi gerekliliği zorunlu olmaktadır. Ancak otolog HKHT'nda graft-versus-host hastalığının gerçekleşmemesi sebebi ile antilösemik etkininde ortadan kalkması, malign hastalık için olumsuz OİH için ise olumlu bir özelliğidir (19,42).

Hematopoietik kök hücreler siklofosfamidin sitotoksik etkisine dirençlidir, bu nedenle yüksek doz siklofosfamid myeloablative değildir. Yüksek doz siklofosfamid (200 mg/kg) otoimmün hayvan modellerinin çoğunda immünoablative olmaktadır. Bu gözlem ciddi otoimmün hastalığı olanlarda HKHT olmaksızın immünoablative yüksek doz siklofosfamid kullanımını gündeme getirmiştir Bu bulgulara göre, HKHT olmaksızın immünoablative yüksek doz siklofosfamid, ciddi dirençli otoimmün hastalıklarda komplet remisyon sağlayabilir. Bu tedavi ile iyileşme oranları otolog transplantasyona benzer olabilir, bunun yanında maliyet daha azdır ve otoreaktif lenfositlerin tekrar verilme problemi yoktur. Aplastik anemili hastalarda siklofosfamid tedavisi ile remisyon elde edilebilmesi de bazı araştırmacıların stem hücre desteğinin gerekmediği görüşünü destekler niteliktedir. Bu durumda hazırlama rejimi intensif ancak nonmyeloablative olmalıdır. Ancak yine de bu konu henüz görüş birliğine ulaşmamıştır. İlave hastalığı olmayan OİH'larda eğer HKHT yapılacak ise mutlaka otolog tercih edilmelidir (12,36).

Sonuç ve Tartışma

SLE mortaliteyi artıran hastalıklardan biridir ve 10 yıllık mortalite %10-30 arasında değişmektedir. Yaşamı tehdit eden hastalığı olan, agressif immünosupresif tedaviye yetersiz yanıt veren ve majör organlarda fonksiyon bozukluğu olmayan lupuslu hastalarda otolog HKHT düşünülebilir (30). Sistemik sklerozis deri ve iç organların otoimmün, fibrotik ve vasküler anormallikleri ile karakterize sistemik bir hastalıktır ve hastalık nedeniyle yaşam süresi kısalmıştır. Bu nedenle kötü seyirli ve tedaviye dirençli, ciddi organ tutulumu olmayan sistemik sklerozlu hastalar HKHT için aday olabilir (29,36).

Hangi hastalığa ve hangi hastalara bu tedavi modeli düşünülebilir? Günümüzde otoimmün hastalıklarda terapötik bir yaklaşım olarak HKHT'nun delilleri, dünyadaki birkaç merkezde yapılan küçük sayıdaki transplantasyonlardan elde edilmektedir. Bu hastaların çoğu, henüz organ hasarı olmayan fakat belirgin bir şekilde yaşamının tehdit eden ilerleyici hastalığı olan hastalardır. Tedaviye dirençli sistemik vaskülitlerde (poliartritis nodosa, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozu gibi) ve tedaviye dirençli ve ağır seyirli SLE, polimiyozit ve sklerodermalı bazı hastalarda bu tedavi modeli düşünülebilir (10). Ancak allojenik HKHT'unda engraftman yetersizliği, graft-versus-host hastalığı ve hazırlayıcı rejimlerin letal olabilen toksisiteyi gibi transplantasyonlarla birlikte olan morbidite ve mortalite, otoimmün hastalıklarda bu

tedavi modelinin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. (16,42).

Otolog HKHT'nuna ait ilk veriler, çeşitli otoimmün hastalıkların bir kısmında, bu tedavi metodunun komplet ve sürekli bir cevaba yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşımda en önemli sorun, otolog graft ile birlikte otoreaktif lenfositlerin geri verilmesidir. Bu nedenle gelecekteki çabalar, otograftaki efektör hücrelerin temizlenmesine yönelecek gibi görünmektedir. Bu amaçla bir çok merkez T hücre depleksyonu metodunu uygulamakta, ancak henüz T hücre depleksyonunu gerekli veya yararlı olduğuna dair günümüzde delil yoktur. Bu gözlemlerin kesin bir açıklaması henüz yoktur. Bazı ötürler, HKHT sonrası gelişen remisyonu, kullanılan konvansiyonel dozlardan çok daha yüksek immüsupresyon dozlarına izin vermesine bağlamaktadır. Diğer bir görüş ise kök hücre transplantasyonunun, immün sistemin yeniden yapılanmasını ve çalışma yollarını yeniden öğrenmesini sağladığı şeklindedir (2,28,34). HKHT ile birlikte veya HKHT olmaksızın yapılan nonmyeloablative hazırlayıcı rejimler nisbeten güvenli görünmektedir. Gerçekte otoimmün hastalığı olan bir hastada yüksek doz immünoablative tedavi ile kür sağlanabileceği açıktır. Hazırlayıcı rejimler busulfan veya total vücut ışınlanması gibi myeloablative tedavileri içermediği müddetçe, HKHT yapılmasının herhangi bir avantajı olmadığı görünmektedir. Myeloablative rejimlerin kullanılması daha fazla toksisiteye yol açar, ayrıca infertilite riski ve maliyet artar. Bu kişilerde hastalıktan ölüm riski, yapılan işlemin riskinden daha ağır basmalıdır. Ayrıca hastalara tedavi ve riskleri hakkında ayrıntılı bilgiler verilmelidir. Bu nedenle daha ılımlı bir immün supressif tedavi ile kontrol altına alınabilen stabil hastalar için, bu tedavi modeli rutin bir tedavi olarak değerlendirilmemelidir (2,13,19,36,42).

KAYNAKLAR

- Sullivan KM, Furst DE. The evolving role of blood and marrow transplantation for the treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 1-4.
- Brodsky RA, Petri M, Jones RJ. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26 :377-87.
- Gur-Lavi M, Austell GA. Long-term remission with allogeneic bone marrow transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1999; 42:1777
- Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation in nonmalignant diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 30-5.
- Territo M. The use of autologous transplantation in the treatment of malignant disorders. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 36-40.
- Appelbaum FR. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: Current indications and challenges. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 41-5.
- Brodsky RA, Smith BD. Bone marrow transplantation for autoimmune diseases. *Curr Opin Oncol* 1999; 11 (2): 83-6.
- Potter M, Black C, Berger A. Bone marrow transplantation for autoimmune diseases. *BMJ* 1999; 318: 750-1.
- Messner RP. The potential of bone marrow stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997; 24:819-21.
- Marmont AM. Stem cell transplantation for severe autoimmune disorders, with special reference to rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 13-8.
- Nelson JL, Torrez R, Louie FM, Choe OS, Storb R, Sullivan KM. Pre-existing autoimmune disease in patients with long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 23-9.
- McSweeney PA, Nash RA, Storb R, Furst DE, Gauthier J, Sullivan KM. Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: Issues in protocol development. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 79-84.
- Wicks I, Cooley H, Szer J. Autologous hemopoietic stem cell transplantation. A possible cure for rheumatoid arthritis? *Arth Rheum* 1997; 4: 1005-11.
- Good RA, Ikehara S. Preclinical investigations that subserve efforts to employ bone marrow transplantation for rheumatoid or autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 5-12.
- Brooks PM. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 19-22.
- Jantunen E, Myllykangas-Luosujarvi R. Stem cell transplantation for treatment of severe autoimmune disease: current status and future perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 351-6.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas A, Sakellari I, Kimiskidis V. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 631-8.
- Gratwohl A, Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantations in treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1997 ; 56: 173-7.
- Passweg J, Gratwohl A, Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:400-5.
- Schachna L, Ryan PFJ, Schwarzer AP. Malignancy-associated remission of systemic lupus erythematosus maintained by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Arth Rheum* 1998; 41: 2271-2.
- Snowden JA, Kearney P, Kearney A, Cooley HM, Grigg A, Jacobs P, Bergman J, Brooks PM, Biggs JC. Long-term outcome of autoimmune disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arth Rheum* 1998; 4: 453-9.

22. Baldwin JL, Storb R, Thomas ED, Mannik M. Bone marrow transplantation in patients with gold-induced marrow aplasia. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1043-1048.
23. Jacobs P, Vincent MD, Martell RW. Prolonged remission of severe refractory rheumatoid arthritis following allogeneic bone marrow transplantation for drug-induced aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 237-9.
24. Lowenthal RM, Cohen ML, Atkinson K, Biggs JC. Apparent cure of rheumatoid arthritis by bone marrow transplantation. *J Rheumatol* 1993; 20: 137-140.
25. McKendry RJR, Huebsch L, Leclair B. Progression of rheumatoid arthritis following bone marrow transplantation. A case report with a 13-year followup. *Arth Rheum* 1996; 39: 1246-1254.
26. McColl G, Kohsaka H, Wicks I. High-dose chemotherapy and syngeneic hemopoietic stem-cell transplantation for severe, seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Internal Med* 1999; 131; 507-9.
27. Cooley HM, Snowden JA, Grigg AP, Wicks IP. Outcome of rheumatoid arthritis and psoriasis following autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1712-5.
28. Euler HH, Marmont AM, Bacigalupo A, Fastenrath S, Dreger P, Hoffknecht M. Early recurrence or persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood* 1996; 88: 3621-5.
29. Clements PJ, Furst DE. Choosing appropriate patients with systemic sclerosis for treatment by autologous stem cell transplantation. *J Rheumatol* 1997; 24(Suppl 48): 85-8.
30. Hahn BH. The potential role of autologous stem cell transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 48): 89-93.
31. Marmont AM, vanLINT MT, Gualandi F, Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus* 1997 ; 6:545-8.
32. Burt RK, Traynor AE, Ramsey-Goldman R. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1777-8.
33. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R, Mariani G. Autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation for systemic lupus erythematosus complicated by Evans syndrome. *Lupus* 1998 ; 7 : 492-4.
34. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 643-5.
35. Tyndall A, Fassas A, Passweg J, Ruiz de Elvira C, Attal M, Brooks P, Black C, Durez P, Finke J, Forman S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplants for autoimmune disease: feasibility and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 729-734.
36. Burt RK, Traynor AE. Hematopoietic stem cell transplantation: a new therapy for autoimmune disease. *Stem cells* 1999; 17:366-372.
37. Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, Fuller A, Brooks PM. A phase I/II dose escalation study of intensified cyclophosphamide and autologous blood stem cell rescue in severe, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2286-2292.
38. Myllykangas-Luosujarvi R, Jantunen E, Kaipainen-Seppanen O, Ahlamaki E, Nousiainen T. Autologous peripheral blood stem cells transplantation in a patient with severe mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 :326-7.
39. Tryberg E, Lindgren I, Tarkowski A. Autologous peripheral blood stem cells transplantation in a case of treatment resistant central system lupus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:236-8.
40. Miyata M, Nishimaki T. Neural disorders in mixed connective tissue disease (MCTD) and overlap syndrome. *Ryokibetsu Shokogun Shrizu* 2000; 29:279-281.
41. Wulffraat NM. Autologous stem cell transplantation: a possible treatment for refractory juvenile chronic arthritis?. *Rheumatology* 1999; 38:764-6.
42. Exner BG, Groninger JH, Ildstad ST. Bone marrow transplantation for therapy in autoimmune disease. *Stem cells* 1997; 15 (Suppl 1): 171-5.
43. Burt RK, Burns WH, Cohen B. T cell depleted autologous hemopoietic stem cell transplantation in patients with severe autoimmune disease. *Blood* 1998, 92:324a (abstract No.1327).
44. Burt RK, Pope R, Schoreder. A pilot escalation of high dose cyclophosphamide (CY) and autologous stem cell therapy (ASCT) in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:S241 (abstract No. 1253).
45. Huhn Rd, Read EJ, Rick M. Intensive immunosuppression with high dose cyclophosphamide and autologous CD 34 + selected hematopoietic stem cell support for chronic refractory autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1998; 92:178a (abstract No.719).
46. Wulffraat NM, Vieger A, Brinkman D. Autologous stem cell transplantation (ASCT) in refractory polyartricular and systemic JCA. *Arthritis Rheum* 1998; 41:S131 (abstract No. 581).
47. McSweeney PA, Furst DE, Storek J. High dose immunosuppressive therapy (HDIT) using total body irradiation (TBI), cyclophosphamide (CY) and ATG with autologous CD 34 selected peripheral blood stem cell (PSC) rescue as treatment for severe systemic sclerosis. *Blood* 1998; 92:295a (abstract No.1208).
48. Brooks PM, Snowden J, Biggs J. A pilot dose escalation of high dose cyclophosphamide (CY) and autologous stem cell therapy (ASCT) in active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1998; 41:S132 (abstract No. 12539).
49. Burt RK, Traynor AE, Pope R. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92 : 3505-3514.
50. Burt RK, Traynor AE, Cohen B. T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:537-541.

Yazışma Adresi: Dr. Taşkın ŞENTÜRK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji BD,
09100 AYDIN
taskinsenturk@yahoo.com