



# Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Düzeltme Ne Zaman Olur?

## When Does Immune Recovery Occurs After Stem Cell Transplantation?

Eda Kepenekli Kadayıfçı<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Makale atfı:** Kepenekli Kadayıfçı E. Kök hücre nakli sonrası immün düzeltme ne zaman olur? J Pediatr Inf 2019;13(3):127-132.

### Öz

Hematopoietik kök hücre nakli 1950'li yıllardan bugüne kadar pek çok hastalığın tedavisinde giderek artan oranda kullanılmakta, bu tedavi yöntemiyle ilgili artçıl sorunların ve immün düzelmenin yönetilmesi konusu ise günümüzdeki araştırmaların temel odağını oluşturmaktadır. Nakil sonrası immün düzeltme ise kullanılan kök hücre kaynağına, yapılan immün baskılayıcı müdahalelere, gelişen artçıl sorunlara, farklı zamanlarda iyileşme gösterebilen hücre alt tiplerine göre nakilden hemen sonra başlayıp, beş yıla kadar da uzayabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoietik kök hücre nakli, immün düzeltme

Kök hücre kendini yenileyebilen, farklı hücrelere dönüşebilen, tutunabilen (engraftment) ve tek bir klondan çoğalan hücrelerdir. Bu hücrelerin bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliği görüşü hayvan deneyleri sonrası kabul görmüştür. İlk kez 1950'lerde, ışına maruz bırakılan farelerin, işlem öncesi ayrılan dalak ve kemik iliği hücrelerinin, ışınlama sonrası farelere infüze edildiğinde hayatta kalımı sağladıklarının gösterilmesi ile kök hücre naklinin temelleri atılmıştır (1). Böylece kök hücre nakli, geleneksel tedavilere yanıt alınamayan bazı benign veya malign hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kök hücre naklinin ilk kullanıldığı yıllardan günümüze dek lenfohematopoietik sistemi baskılamak için kullanılan hazırlama rejimleri, kullanılan kök hücrenin kaynağı, kök hücre vericisi olan kişide aranan özellikler, nakil sonrası süreçte oluşan artçıl sorunların tedavi ve koruma yöntemleri değişim ve gelişim göstermiş, böylece kök hücre tedavileri daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir.

### Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation has been increasingly used in the treatment of many diseases since the 1950s. Post-transplant immune reconstitution is depended to the stem cell source, immuno suppressive interventions used, complications, the cell subgroups which can improve at different times. Immune reconstitution starts right after stem cell transplantation and can extend up to 5 years.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT, immune reconstitution

Avrupa Kemik İliği Nakli Derneği (European Bone Marrow Transplant, EBMT)'nin verilerine göre ülkemizde 1998 yılında 10 milyon nüfus başına 1-50 kişiye kök hücre nakli yapılırken, 2013'te bu rakam 101-150 aralığına yükselmiştir (2).

Kök hücre naklinin insanlarda uygulanmaya başladığı 1950'lerde, bu yeni tedavi yöntemi esas olarak kanser, aplastik anemi ve immünyetmezlik durumlarının tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise pek çok farklı hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hematopoietik kök hücre üç kaynaktan elde edilebilir;

1. Kemik iliği,
2. Periferik kan,
3. Umbilikal kord.

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

#### Eda Kepenekli Kadayıfçı

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

E-mail: ekepenekli@yahoo.com

Geliş Tarihi: 31.12.2018

Kabul Tarihi: 05.01.2019

**Tablo 1.** Kök hücre nakli ile tedavi edilebilir hastalıklar\*

Malign hastalıklar	Malign olmayan hastalıklar
Akut lenfoblastik lösemi	Ağır aplastik anemi
Akut miyeloid lösemi	Kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri
Miyelodisplastik sendrom	Primer immün yetersizlikler
Juvenil miyelomonositik lösemi	Lenfoid yetmezlikler
Kronik miyelojenöz lösemi	T-hücre etkilenimli AKİY
Hodgkin lenfoma	X- bağımlı AKİY
Non-Hodgkin lenfoma	IL2RG'nin γ-zincir defekti
Nöroblastom	AKİY'in otozomal resesif tipleri
Beyin tümörleri	JAK3 defekti
	IL7Ra defekti
	ADA eksikliği
	Pürin nükleotid fosforilaz defekti
	RAG1 veya RAG2 defekti
	Omenn's sendromu
	Artemis mutasyonu
	DNA ligaz IV mutasyonu
	CD3 zincir mutasyonu
	CD45 defekti
	Zap70 mutasyonu
	T ve B hücre birlikte etkilenimli
	Ataksi telenjektazi
	MHC II (çıplak lenfosit sendromu)
	B hücre etkilenimli
	X-bağımlı bebeklik hipogamaglobulinemisi
	X-bağımlı hiperlgM
	Miks immünyetmezlikler
	Wiskott-Aldrich sendromu
	Miyeloid hücreleri etkileyen immün yetmezlikler
	Kronik granüloamatöz hastalık
	Chediak-Higashi sendromu
	Lökosit adezyon defektleri
	Griscelli sendromu
	Hemofagositik lenfhistiyositoz
	Hemoglobinopatiler (beta-talasemi majör, orak hücreli anemi)
	Kalıtsal metabolik hastalıklar
	Osteopetrozis

\* 3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.  
AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik.

Malign olmayan hastalıkların tedavisinde kök hücre kaynağı olarak genellikle kemik iliği tercih edilirken, günümüzde özellikle lösemilerde kök hücre kaynağı olarak periferik kan

tercih edilmektedir. Periferik kan kök hücre naklinde diğer kaynak tipleri ile kıyaslandığında daha fazla oranda graft-versus-host hastalığı (GVHH) gözlenmektedir (3).

Kök hücre vericisi tipine göre sınıflama ise şöyledir;

1. Singeneik: İkiz eşinden yapılan kök hücre naklidir.
2. Otolog: Kişinin kendi kök hücrelerinin ablasyon öncesi ayrılıp saklanması ve kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulandıktan sonra geri verilmesidir. Genellikle solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. GVHH gözlenmez ve engrafman erken olur. Otolog transplantasyonda temel amaç yüksek doz terapi sonrası hematolojik düzelmeye fırsat vermektir.
3. Allojeneik: Kök hücre kaynağının kişinin kendisi veya ikiz eşi olmadığı tüm nakiller bu gruba girmektedir. Kendi içinde akraba ve akraba dışı nakil olarak iki alt gruba ayrılır. Bu nakil türünde kullanılan iki yaygın terim vardır: match-sibling-donor (MSD); kök hücre vericisinin hastanın kardeşi olduğu işlemi tanımlamak için kullanılır. Match-unrelated-donor (MUD) ise akraba dışı verici olan nakiller için kullanılan bir terimdir. Kök hücre alıcısı ve vericisi arasındaki uyumu değerlendirmek için İnsan Lökosit Antijenleri (HLA; human leukocyte antigens) kullanılmaktadır. Bu antijen kümesinde beşi bireyin annesinden beşi babasından gelen toplam 10 farklı alel vardır (A, B, C, DR, DQ ; her birinden ikişer adet vardır). Alıcı ve verici arasında bu 10 farklı allelden 9/10 veya 10/10 uyum tespit edildi ise bu durum "tam uyumluluk" olarak tariflenir. Mis-matched donor (MMD) yani tam uyumlu olmayan durumlarda A, B, DR uyumu mutlaka aranır, uyum oranı 6/10, 7/10 gibi olabilir. Haploidentik yani yarı uyumlu nakillerde (5-6-7/10) GVHH olasılığı yüksektir. Ancak bu durum, özellikle lösemilerde graft-versus-tümör yanıtı oluşturmak için tercih edilebilir. Graft-versus-tümör etkisi allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN)'nin önemli bir özelliğidir.

Malign hastalıkların tedavisinde yapılan kök hücre nakli otolog veya allojeneik olabilir. Allojeneik kaynak genellikle kemik iliğini tutan lösemi veya miyelodisplastik sendrom gibi malign hastalıklar için kullanılır. Otolog kaynak ise esasen solid tümörlerde ve bazı nüks veya refrakter lenfoma türlerinde tercih edilir. Allojeneik nakil pek çok malign olmayan hastalık tedavisinde de kullanılır. Bu hastalıklar beş temel alt gruba ayrılır; kazanılmış ağır aplastik anemi, kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları, primer immün yetersizlikler, hemoglobinopatiler ve kalıtsal metabolik hastalıklar (Tablo 1) (3).

Engrafmanın sözlük anlamı yerleşme, aşılama, yamalama-dır. HKHN'de engrafman basitçe izah edilecek olursa; alıcının vücudunun, aktarılan kök hücreyi kabul etmesi ve sonrasında yeni kan hücreleri ve bağışıklık hücreleri üretmeye başlaması-

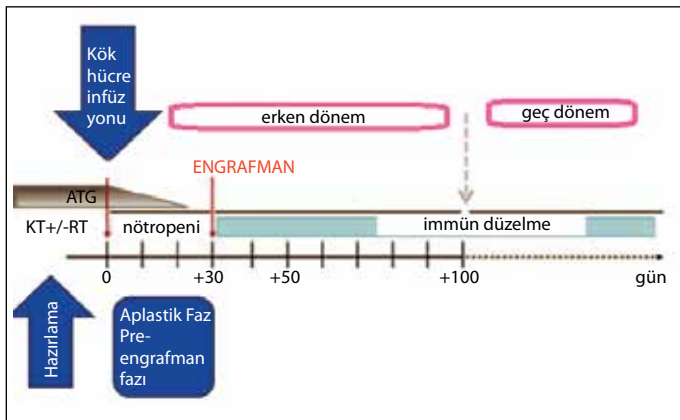
dır. HKHN'de temel hedef engrafmanı sağlamak ve alıcının lenfohematopoietik sisteminin yerine vericinin lenfohematopoietik sistemini koymak ve bunları azalmış veya yok olmuş tümör etkisi zemininde gerçekleştirmektir.

HKHN sırasında aktarılan dokunun içindeki total çekirdekli hücre (TNC) dozu ve CD34+ hücre dozu engrafman hızını ve HKHN'nin sonucunu belirleyen önemli faktörler arasında yer alır. Umbilikal kord kaynaklı kök hücrelerde TNC seviyesi düşüktür ve nötrofil engrafmanı (mutlak nötrofil sayısının  $> 500/mm^3$  olması) daha uzun sürmektedir. Periferik kan KHN'de bu süre 14 gün, kemik iliği KHN'de 21 gün ve umbilikal kord KHN'de 30 gündür (4). Periferik kan KHN'de TNC dozu arttıkça tüm sağkalımda artış ve relaps sayısında azalma olduğu, ancak kronik GVHH'nin daha fazla oranda izlendiği bildirilmiştir (5). Periferik kan KHN'de CD34+ hücre dozu arttıkça trombosit engrafmanının hızlı olduğu, ancak tüm sağkalımda azalma ve relaps sayısında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (6).

GVHH, yani aktarılan dokunun alıcının sağlıklı kalması hedeflenen dokularına zarar vermesi durumu, allojeneik HKHN'deki en büyük sorunlardan biridir. Akut GVHH ve kronik GVHH olmak üzere iki alt tipi vardır. Akut GVHH genellikle HKHN sonrası ilk 100 günde gelişir. Vericinin T hücrelerinin tam uyumlu olmayan konakta polimorfik histokompatibilite antijenlerine yanıt oluşturması durumudur. Kronik GVHH ise HKHN sonrası ilk 100 günden sonra gelişir ve otoimmün hastalık özellikleri sergiler. De-novo gelişebilir veya akut GVHH'nin devamı gibi olabilir.

Kök hücre nakli süreci farklı evrelerden oluşmaktadır (Şekil 1) (1).

1. Hazırlama dönemi: Bu dönemde pek çok farklı kemo-terapi, radyoterapi veya immünoterapi yöntemi tek tek veya birlikte uygulanabilir. Bu dönemde kemik iliği tam ablasyona da uğratılabilir, hafif miyelosüpresyon da yapılabilir. Hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı ve GVHH profilaksi rejimi, hasta ve hastalığın özellikleri ve donör olup olmaması göz önünde tutularak belirlenir.



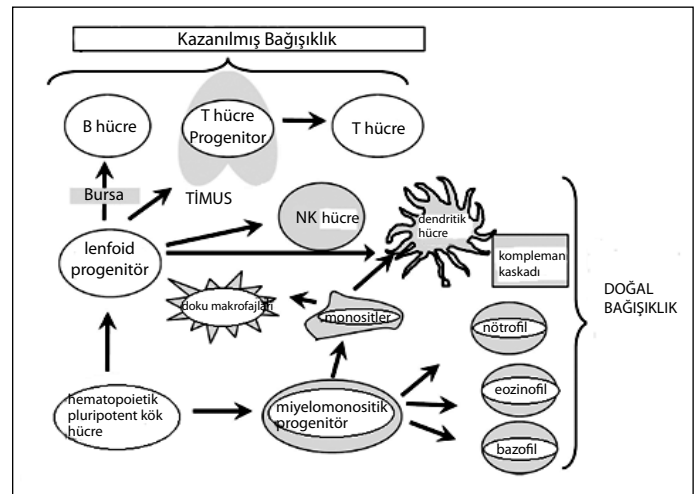
Şekil 1. Kök hücre nakli evreleri.

2. Kök hücre infüzyonu: İnfüzyonun yapıldığı gün sıfırıncı gün kabul edilir.
3. Pre-engrafman dönemi: Aplastik dönem olarak da anılır. Genellikle kök hücre infüzyonu sonrası ilk 30 günü kapsamaktadır. Bu dönemde hastanın nötropenik oluşu hastayı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara açık hale getirir. Bu sebeple antibiyotik ve antifungal tedavileri veya profilaksileri kullanma ihtiyacı doğabilir.
4. Nakil sonrası erken dönem (engrafman dönemi): Nakilden sonraki ilk 100 günü kapsamaktadır. Hücresel immünyetmezlik tablosu hakimdir, NK hücreler ve T hücre sayısı düşüktür. Bu dönemde sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları, reaktivasyonları, diğer bazı viral enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonları sorun oluşturur. Akut GVHH bu dönemde gelişebilir.
5. Nakil sonrası geç dönem (engrafman sonrası dönem): Nakilden sonraki ilk 100 gün geçtikten sonra başlayan dönemdir. Viral enfeksiyonlar, reaktivasyonlar ve kronik GVHH gelişebilir.

Kök hücre nakli sonrası immün düzelmeyi daha iyi anlayabilmek için, Şekil 2 üzerinden bağışıklık sistemimizin farklılaşmasını yeniden hatırlayabiliriz (7). İnsanlarda bağışıklık sisteminin farklılaşması hematopoietik pluripotent kök hücre ile başlar. Sonrasında işlevsel olarak farklılık gösteren, doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklığın yapıtaşlarına dönüşür. B ve T lenfositler ve bunların alt grupları kazanılmış (adaptif) bağışık yanıtta sorumluyken, nötrofil, eozinofil ve bazofiller, dendritik hücreler, monositler, doku makrofajları ve kompleman sistemi ise doğal (innate) bağışıklık yanıtını oluştururlar.

### Doğal (innate) Bağışıklığın Yeniden Yapılanması

HKHN sonrası 20-30 günde gerçekleşir (Tablo 2) (7). Sırasıyla önce monositler, ardından granülositler ve NK hücreleri yeniden yapılır (8).



Şekil 2. Bağışıklık sisteminin farklılaşması.

**Tablo 2.** Allojeneik kök hücre nakli sonrası immün düzeltme\*

Hücreler	Kök hücre nakli sonrası süre
Nötrofil > 0.5 10 <sup>9</sup> /L	~14 gün; periferik kan kök hücre ~21 gün; kemik iliği ~30 gün; umbilikal kord
NK hücreleri	30-100 gün
T hücreleri	100 gün
CD19+ B hücreleri	1-2 yıl

\*7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

### Edinsel (Adaptif) Bağışıklığın Yeniden Yapılanması

HKHN sonrası bir yıla kadar uzayabilmektedir. T lenfositlerin kabaca ilk 100 gün içinde yeniden işlev kazanması beklenir. T lenfosit işlev düzelmesinin ne zaman olacağı uygulanan hazırlama rejimine, konağın timik involüsyonuna, vericinin yaşına, grafitin tipine, verilen kök hücre dozuna, eks vivo veya in vivo T hücre depleksyonu yapıp yapılmadığına, verici-konak farklılığı düzeyine, uygulanan GVHH profilaksisine ve GVHH'nin olup olmamasına göre değişiklik gösterir. T lenfositlerin işlev kazanması iki yolla olur;

1. Verici T hücrelerinin periferik sağkalımı ve ekspansiyonu,
2. Verici hematopoietik prekürsörlerinden timusta de-novo verici T hücrelerinin üretimi.

HKHN sonrası ilk ayda esas devrede olan mekanizma verici T hücrelerinin periferik sağkalımı mekanizmasıdır.

CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin yeniden oluşumu HKHN sonrası ilk yılda gerçekleşir. CD4+ T lenfositlerin yapılanması, CD8+ T lenfositlerden sonra gerçekleşir ve iki yıla dahi uzayabilir. CD4+ T hücreler genelde nakil sonrası >100 günde yeniden yapılır. Nakil sonrası ilk dönemlerde CD4+/CD8+ oranı, CD8+ T hücre lehine iken, CD4+ T hücre yapılanması ile bu oran ters dönmeğe başlar. HKHN'den yaklaşık üç ay sonra CD4+ T hücre sayısının yaklaşık 200/µL olduğu gözlenir (7).

T lenfositler viral ve fungal enfeksiyon kontrolünün ve graft-versus-lösemi sürecinin esas yöneticisidirler. T hücresi yeniden yapılanmasının yavaş olması, latent virüs ve mantar enfeksiyonlarının, GVHH'nin ve nüksün başlıca sorumlusu kabul edilmektedir (7).

Trec (T cell receptor re-arrangement excision DNA circles); T hücre reseptörünün yeniden düzenlenmesi sırasında oluşan ve T hücrelerinde epizom olarak taşınan DNA parçacıklarıdır. Bu halkayı taşıyan bir T lenfositin 'timus' kaynaklı olduğu anlaşılır. Dolayısıyla timik fonksiyon belirteci olarak kullanılırlar. Trec seviyeleri allojeneik HKHN sonrası 3-6. aylara kadar düşük seyredir. Düşük seyreden T rec seviyeleri ise fırsatçı enfeksiyonlar ile direkt ilişkili bulunmuştur (9).

Regülatuar T hücreleri (Treg), CD4+ T hücrelerinin bir alt grubudur. IL-10 ve TGF-beta gibi inhibitör sitokinler yardımıyla

efektör T hücrelerini baskılar ve bu sayede inflamasyonu azaltır. Kemik iliğinde yapılan immatür T lenfositler önce timüse oradan da lenf nodu istasyonlarına giderek efektör T hücrelerini kontrol etme yeteneğine sahip regülatuar T hücrelerine farklılaşır. Barsak mikrobiyomundaki denge regülatuar T hücrelerin bağırsaklardaki toleransı sağlamasında kilit bir vazife yapmaktadır. Regülatuar T hücreleri otoimmünitede, akut ve kronik enfeksiyon yanıtında, alerjide, hamilelikteki immün toleransta, doku hasarı yanıtında, kanser ve transplant immünolojisinde ve konak-konakçı etkileşiminde önemli bir düzenleyicidir (7).

Regülatuar T hücreleri allojeneik HKHN sonrası immün homeostazi sağlar ve bu yüzden allojeneik HKHN prognozunda önemli rol oynar. Hem solid organ naklindeki hem de allojeneik HKHN'deki toleransı sağlamada vazgeçilmez bir yapıya sahiptir. GVHH'nin iyileşmesinde en önemli etkenlerdendir. Hayvan çalışmalarında, vericinin grafitına regülatuar T hücreleri yerleştirildiğinde GVHH'nin azaldığı, üstelik bunu graft-versus-lösemi etkisini bozmadan yaptığı gözlenmiştir (7). Akut GVHH'li ve kronik GVHH'li birer hastada ilk kez eks vivo çoğaltılmış CD4+CD25+CD127- regülatuar T hücreler verilmiş; bu hastalarda steroid ihtiyacında azalma, dolaşan T reg sayısında artış ve inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (10). Bir çalışmada CD4+CD25+ T reg sayısındaki artışın, GVHH'nin ciddiyeti ile ters orantılı olduğu vurgulanmıştır (11). Elde edilen bu bilgiler sonrası HKHN konusundaki araştırmalar iki soru üzerine odaklanmaya başlamıştır; 1) T reg'ler GVHH profilaksi ve tedavisinde kullanılabilir mi? 2) T reg 'ler immün yapılanmayı sağlamada kullanılabilir mi? Bu konuda yürütülmekte olan çalışmaların ilk yanıtları olumlu gibi görünmektedir.

Virüse özgü immün yanıtın düzelmesi nakil sonrası dönemde hem sağkalımı hem de yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. T lenfositler viral enfeksiyonun kontrolünde en önemli hücrelerdir. Viral enfeksiyonlar en sık engraftman sonrası ilk 90 günde izlenmektedir. Virüse özgü immün yanıtların yeniden oluşturulmasında vericinin grafitıyla aktarılan olgun hafıza T lenfositlerinin, naive T lenfositlerin, efektör T lenfositlerin ve konağın antijene özgü hücrelerinin sayı ve fonksiyonları belirleyici olmaktadır (7). HKHN sonrası sitomegalovirüse özgü sitotoksik T lenfosit yanıtını inceleyen bir çalışmada, hem alıcı hem verici sitomegalovirüs için seropozitif olduğunda, pp65 antijenemi yöntemiyle tespit edilen sitomegalovirüs reaktivasyonu na cevaben çoğalan virüse özgü sitotoksik T lenfosit sayısında artış olduğu, alıcı seropozitif/verici seronegatif olduğunda ise sitomegalovirüsün erken reaktivasyonuna rağmen virüse özgü sitotoksik T lenfosit yanıtının 100 günden sonra gerçekleşebildiği bildirilmiştir (12). Virüse özgü T lenfosit infüzyonu, allojeneik HKHN ve solid organ nakli sonrası denenmiş ve umut veren sonuçlara ulaşılmıştır.

B lenfosit işlevlerinin düzelmesi immün düzelmenin en yavaş gerçekleşen kısmıdır. Genellikle 1-2 yılda işlev kazanır. Bu

**Tablo 3.** Kök hücre kaynağının immün düzeltmeye ve artçıl sorunlara olan etkisi\*

Artçıl Sorun	Periferik kan KHN	Kemik iliği KHN	Umbilikal kord KHN
Akut GVHH	++	+	+/-
Enfeksiyonlar	+	+	++
Viral reaktivasyonlar	++	++	+/-
Relaps	+/-	++	++

\* 7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.  
GVHH: Graft-versus-host hastalığı, KHN: Kök hücre nakli.

süre otolog nakillerde altı ay, allojeneik nakillerde 9 ay-5 yıl da olabilmektedir. Farklı B hücre subpopülasyonlarının farklı zamanlarda düzeltme sürecine girmesi, hasarlı bir humoral immün yanıt oluşmasına sebep olur. T hücre iyileşmesindeki gecikme ve CD4/CD8 oranının başlangıçta ters olması da bunda rol oynar. Uygulanan GVHH profilaksisi rejimi veya GVHH'nin kendisi de buna katkıda bulunur (13). HKHN sonrası 3-6 ayda normal IgM seviyeleri görülmeye başlar. Bunu takiben serum IgG1/IgG3, IgG2/IgG4 ve IgA seviyeleri düzelir. CD19+ CD27+ hafıza B hücreleri izotip dönüşümünü yapmak için yardımcı T lenfositlere ihtiyaç duyduğundan, eğer hazırlama fazında anti-timositglobulin verilmişse, B hücre düzelmesi olumsuz etkilenir. Kök hücre kaynağı da B hücre düzelmesinde belirleyicidir. Periferik kan KHN alıcılarında daha fazla sayıda B hücre tespit edilir. B hücre üretimi tespiti için 'KREC'ler (kappa-deleting excision circles) belirteç olarak kullanılır. CD19+CD27+ hafıza B hücre yokluğu, immünoglobulin seviyelerindeki düşüklük, immünoglobulin sınıf değişimindeki aksaklık ve gen düzenlenmesindeki kayıplar allojeneik HKHN sonrası kapsüllü bakterilerle enfeksiyona yatkınlık yaratır (14).

Kök hücre kaynağının immün düzeltmeye ve artçıl sorunlara olan etkisi Tablo 3'te özetlenmiştir (7). T hücre dozu azaltılmış kök hücre greftleri kullanıldığında GVHH azalmaktadır. Ancak immün düzeltme gecikmekte, fırsatçı enfeksiyonlar ve relapslar artmaktadır. Dolayısıyla GVHH gelişimi ve immün düzeltme arasında hassas bir denge vardır. GVHH'yi azaltmaya yönelik müdahaleler immün düzeltmeyi olumsuz etkilerken, immün düzeltmeyi hızlandıran müdahaleler GVHH riskini artırmaktadır.

Kök hücre nakli sonrası immün düzelmenin monitörizasyonu için;

1. Mutlak lenfosit sayısı,
2. Lenfosit alt grup analizi (CD4, CD8, NK hücre, B hücre),
3. Antikor titreleri,
4. Timik üretim ve T/B lenfosit repertuarının ölçümü,
5. İşlevlerin ölçümü (ELISPOT, akım sitometrisi ile hücre içi sitokin ölçümü, tetramer ölçümü) yöntemleri kullanılabilmektedir (15).

Kök hücre nakli sonrası immün düzelmenin güçlendirilmesi için üzerinde çalışılan ve bazı olumlu sonuçlar elde edilen yöntemler ise IL-7, keratinosit büyüme faktörü, büyüme hormonu, T

lenfosit prekürsör kültürlerinin alıcıya verilmesi ve cinsiyet hormonu ablasyonu teknikleridir (15).

Sonuç olarak kök hücre nakli 1950'lerden bugüne pek çok hastalığın tedavisinde giderek artan oranda kullanılmakta, bu tedavi yöntemiyle ilgili artçıl sorunların ve immün düzelmenin yönetilmesi konusu ise günümüzdeki araştırmaların temel odağını oluşturmaktadır. Nakil sonrası immün düzeltme ise kullanılan kök hücre kaynağına, yapılan immün baskılayıcı müdahalelere, gelişen artçıl sorunlara, farklı zamanlarda iyileşme gösterebilen hücre alt tiplerine göre beş yıla kadar dahi uzayabilmektedir.

**Teşekkür:** Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ömer Doğru'ya değerli katkı ve yorumları için teşekkür ederim.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - EKK; Tasarım - EKK; Denetleme - EKK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - EKK; Analiz ve/veya Yorum - EKK; Literatür Taraması - EKK; Yazıyı Yazan - EKK; Eleştirel İnceleme - EKK.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar herhangi bir finansal destek bildirmemiştir.

## Kaynaklar

1. Smith FO, Reaman GH, Racadio JM (eds). *Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer*. London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants*. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):476-82.
3. McFarren A, Pulsipher MA. *Pretransplantation: indications and timing*. In: Brown VI (ed). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG, 2018:57-76.
4. Danby R, Rocha V. *Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation*. *Front Immunol* 2014;5:68.
5. Martin PS, Li S, Nikiforow S, Alyea EP, Alyea EP 3<sup>rd</sup>, Antin JH, Armand P, et al. *Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34 (+) cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Haematologica* 2016;101(4):499-505.
6. Remberger M, Törlén J, Ringdén O, Engström M, Watz E, Uhlin M, et al. *Effect of total nucleated and CD34+ cell dose on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(5):889-93.

7. Ogonek J, KraljJuric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2016;7:507.
8. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol* 2008;30:425-37.
9. Fry TJ, Mackall CL. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: challenges for the future. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(Suppl 1):53-7.
10. Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Juścińska J, Dobyszek A, Krzystyniak A, Marek N, et al. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+ CD25+ CD127- T regulatory cells. *Clin Immunol* 2009;133(1):22-6.
11. Li Q, Zhai Z, Xu X, Shen Y, Zhang A, Sun Z, et al. Decrease of CD4+ CD25+ regulatory T cells and TGF- $\beta$  at early immune reconstitution is associated to the onset and severity of graft-versus-host disease following allogeneic haematogenesis stem cell transplantation. *Leuk Res* 2010;34(9):1158-68.
12. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and sub-clinical reactivation. *Blood* 2003;102(8):3060-7.
13. Williams KM, Gress RE. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(3):579-96.
14. D'Orsogna LJ, Wright MP, Krueger RG, McKinnon EJ, Buffery SI, Witt CS, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients have defects of both switched and igh memory B cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):795-803.
15. van den Brink MR, Velardi E, Perales MA. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:215-9.